

## **Uso de la ozonoterapia en pacientes con colitis ulcerosa en un Servicio de Gastroenterología.**

Yon Luis Trujillo Pérez<sup>1</sup>, Magdiel Barnes Macanes<sup>2</sup>, Rita Hernández Rodríguez<sup>3</sup>

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de primer grado en Medicina General integral y Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Amalia Simoni. Departamento de Gastroenterología. Avenida Finlay km 3 ½ Carretera de Nuevitas. rds@mad.cmw.sld.cu.
2. Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Hospital Amalia Simoni. Departamento de Gastroenterología. Avenida Finlay km 3 ½ Carretera de Nuevitas.
3. Especialista de primer grado en Medicina General Integral y de segundo grado en Medicina Natural y Tradicional. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Carretera Central Oeste km 3.

### **Resumen**

**Introducción:** La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de etiología desconocida, que evoluciona con períodos de agudización y remisión. Desde la década de los cuarenta el Doctor Aubourg, usó la insuflación de ozono vía rectal para el tratamiento de patologías intestinales e infecciones vesicales. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de la ozonoterapia como tratamiento de la colitis ulcerosa. **Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico prospectivo en pacientes con colitis ulcerosa atendidos por Gastroenterología en el Hospital Amalia Simoni, durante el período comprendido entre enero del 2013 y enero del 2014. La muestra incluyó 24 pacientes, divididos en grupos estudio y control, pareados 1:1; edad promedio de  $34,8 \pm 12,6$  años; 58% masculinos y 42% femeninos; con síntomas intestinales (75%), extraintestinales (8,3%) o mixtos (16,7%), de intensidad leve (75%) a moderada (25%). En el grupo estudio el ozono médico fue aplicado vía rectal a dosis habituales, mientras que el grupo control recibió tratamiento convencional con salicilatos, inmunosupresores o glucocorticoides. La respuesta terapéutica fue evaluada sobre la base de la clínica, colonoscopia y biopsia. **Resultados:** Se observó una mejoría del 91,7% y 83,3%, para los grupos control y estudio, respectivamente. **Conclusiones:** El uso del ozono médico

resultó ser efectivo en el tratamiento de cuadros leves de colitis, pues la mayoría de los pacientes respondieron favorablemente, con baja frecuencia de aparición de efectos adversos. La respuesta de los pacientes a la ozonoterapia resultó ser similar a la de aquellos que recibieron terapia convencional.

**Palabras claves: colitis ulcerosa; ozonoterapia; tratamiento convencional.**

## **Introducción**

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de etiología desconocida, que evoluciona con períodos de agudización y remisión. Está caracterizada por la presencia de múltiples úlceras en la mucosa del colon, que por lo general se localizan en el recto, pero que, de acuerdo con su persistencia e intensidad, van ascendiendo progresivamente hasta comprometer el resto de los segmentos colónicos.<sup>1</sup>

La incidencia de CU se ha estimado de 6 a 12 casos por 100 000 habitantes por año con una prevalencia reportada de 100 a 200 por 100 000. Las áreas de mayor incidencia son Estados Unidos, Europa y Australia<sup>2</sup>. En Estados Unidos hay aproximadamente de 250 000 a 500 000 pacientes con esta enfermedad. Existe una marcada diferencia entre los grupos étnicos, dentro de los cuales presentan una alta incidencia los judíos Ashkenazi.

Por esto se reconoce que en Norteamérica y Europa los judíos tienen mayor predisposición a padecer CU. En sujetos de piel blanca, de manera general, la incidencia oscila de 3 a 15 por 100 000 individuos por año, con una prevalencia de 50 a 80 por 100 000; cifras éstas que no han variado en las últimas décadas.<sup>3-5</sup>

La CU cursa por períodos de crisis y mejoramiento, la edad más susceptible de adquirirla fluctúa entre 16 y 20 años. Dentro de las complicaciones locales importantes se encuentra el megacolon tóxico presente en 5% de los brotes graves; hemorragias masivas que, en ocasiones, requieren de colectomía; perforación, incluso en ausencia de megacolon, y estenosis, después de una evolución larga del proceso (10-15 años), localizada generalmente en la región rectosigmoidea.<sup>6-9</sup>

La ozonoterapia consiste en la aplicación de mínimas concentraciones de ozono médico ( $O_3$ ) combinado con oxígeno medicinal ( $O_2$ ), a partir del cual se sintetiza y constituye una de las alternativas para el tratamiento de la CU, como ya fue mencionado.<sup>10</sup>

Las indicaciones del uso del ozono en diferentes condiciones médicas están fundamentadas en el conocimiento de que bajas concentraciones del mismo pueden desempeñar funciones importantes dentro de la célula.<sup>10</sup>

Se han demostrado a nivel molecular diferentes mecanismos de acción que soportan las evidencias clínicas de esta terapia. Tiene lugar una "microoxidación" controlada, cuyo "efecto vacuna" da como respuesta una activación favorable de gran variedad de sistemas antioxidante. Incluso, se ha demostrado en clínica y en laboratorio la síntesis de glóbulos rojos capaces de transportar y de ceder mayores cantidades de oxígeno a todas las células.<sup>10</sup>

Pese a que la CU se encuentra dentro de las indicaciones terapéuticas de la ozonoterapia, resulta sorprendente el escaso grupo de publicaciones regionales y nacionales acerca de los efectos del ozono médico en esta enfermedad<sup>10-12</sup>. Asimismo, esta modalidad terapéutica no se incluye dentro del protocolo de manejo de la CU vigente en este y otros hospitales nacionales.

De acuerdo con ello, el objetivo del presente trabajo es Evaluar la efectividad de la ozonoterapia como tratamiento de la colitis ulcerosa en pacientes atendidos por Gastroenterología en el Hospital Universitario "Amalia Simoni Argilagos".

La importancia del trabajo radica en que el ozono médico es efectivo como terapia en el tratamiento de colitis ulcerativa, en tanto contribuye al alivio de los síntomas y a la mejoría de las lesiones inflamatorias en los hallazgos endoscópicos, de manera más rápida y con pocos efectos adversos.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio analítico y prospectivo en el Hospital Universitario "Amalia Simoni Argilagos", durante el período comprendido entre enero del 2014 y enero del 2015.

El universo estuvo comprendido por todos los pacientes con seguimiento por colitis ulcerosa en dicho hospital, durante el periodo mencionado y la muestra quedó compuesta por 24 pacientes, divididos en dos grupos, estudio y control, pareados 1:1.

El grupo estudio fue constituido por 12 pacientes, que representaron la totalidad de aquellos que cumplieron con los criterios de selección para recibir la ozonoterapia. Los controles fueron elegidos por muestreo aleatorio simple, a partir del universo.

**Criterios de selección:** se incluyeron todos los pacientes con edad igual o mayor a 20 años, colitis ulcerosa leve-moderada y consentimiento informado.

**Organización del estudio:** el estudio se realizó en las tres etapas siguientes:

- **Diagnóstico:** incluyó la confección la historia clínica individual donde se registraron los datos relacionados con el seguimiento del paciente durante el ensayo. Se inició con la recolección de los datos positivos obtenidos mediante el interrogatorio y el examen físico del paciente. Luego se precisó: a) la actividad clínica de la colitis ulcerosa, con el índice de Truelove-Witts modificado y b) la evaluación endoscópica de la actividad.
- **Intervención:** durante esta fase se administró el esquema terapéutico designado, según se describe en el acápite correspondiente. Se hizo especial énfasis en la identificación de los eventos adversos o complicaciones asociadas a la ozonoterapia, así como en la exploración semanal de la evolución clínica del paciente. En caso de presentarse reacciones secundarias severas se interrumpió el esquema y se derivó el paciente para su valoración y ajuste del tratamiento.
- **Evaluación:** se realizó una evaluación final al término del tratamiento correspondiente, según el grupo, tomando en consideración la actividad clínica por el índice de Truelove-Witts modificado, así como una segunda colonoscopia a los tres meses de terminado el tratamiento, con toma de biopsia.

**Actividad clínica de la colitis ulcerosa:** el grado de actividad clínica de la colitis ulcerosa se determinará mediante la aplicación del índice de Truelove-Witts, modificado. Este índice clasifica el brote de actividad como leve (11 – 16 puntos), moderado (16 – 21 puntos) o grave (22 - 27 puntos) mediante ocho variables sencillas y de cálculo fácil. Tras la suma de los nueve parámetros se obtendrá una puntuación que corresponderá a las categorías mencionadas.

**Evaluación endoscópica de la actividad:** Las lesiones de la colitis ulcerosa son uniformes, sin mucosa interlesional sana y se extienden en sentido proximal desde el recto. Estas incluyen: pérdida del patrón vascular, eritema y edema de la mucosa,

pérdida de las haustraciones, granularidad y friabilidad de la mucosa, erosiones y ulceraciones. A partir de estos hallazgos se estableció una clasificación endoscópica desde grado 0 a grado 4 de actividad, sobre la base de estudios de Paniagua y Fanegan.

**Toma de las biopsias de colon:** El procedimiento se describe a continuación. Se introduce el colonoscopio de marca Olympus, a través del canal anal, hasta visualizar la mucosa del fondo del ciego y la válvula ileocecal. Una vez en el ciego, se introduce la pinza de toma de muestras para biopsia a través del canal del colonoscopio. En exploración retrógrada se examina toda la mucosa desde el ciego hasta el recto. En las regiones donde se localizó la colitis, a partir de esta localización se toman 4 muestras cada 10 cm por segmento de colon, colon izquierdo (descendente y rectosigmoide), con el sistema de visualización endoscópica convencional. Todas las muestras fueron depositadas en frascos cerrados con Formol al 10%.

**Esquema terapéutico empleado.**

<b>Grupo Estudio - ESQUEMA DE DE LA OZONOTERAPIA</b>	
Vía	Rectal
Dosis	10 - 60 µg/ml
Duración	30 minutos
Sesiones	Ciclo básico de 10.
Equipo usado	OZOMED

<b>Grupo Control- ESQUEMA DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL</b>	
Salicilatos	2 – 4 g/día
Inmunosupresores	3 – 5 mg/Kg/día (Imurán)
Esteroides	0,5-1 mg/Kg/día o 10 – 30 mg/día
Duración de 3 a 6 semanas	

**Respuesta terapéutica:** fue evaluada al final del tratamiento e incluyó la valoración de la actividad clínica, la apreciación colonoscópica y las manifestaciones histológicas de la siguiente manera:

<b>Respuesta terapéutica</b>	<b>Actividad Clínica</b>	<b>Colonoscopia</b>	<b>Biopsia</b>
Buena	Leve	0 - 2	Inflamación no significativa o leve.
Regular	Moderada	3	Inflamación moderada
Mala	Severa	4	Inflamación severa

**Recolección de la información:** los datos se recogieron a partir de fuentes primarias con la ayuda de los siguientes instrumentos: un formulario donde se recolectó la información general y relacionada con los antecedentes del paciente, así como un ficha que permitió el vaciamiento longitudinal de los datos relativos al tratamiento impuesto, los eventos adversos y la respuesta terapéutica.

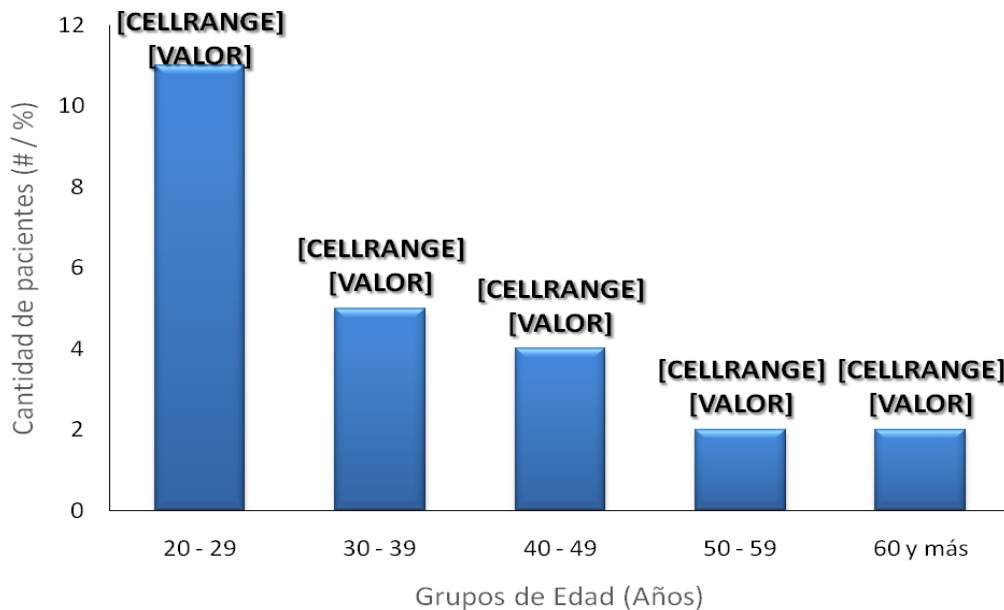
**Plan de análisis estadístico:** la información obtenida fue procesada utilizando el paquete estadístico STATISTICA v8.0 para Windows, con una confiabilidad del 95%. Los datos relacionados con las variables generales y clínicas fueron agrupados empleando medidas de tendencia central, de dispersión y de proporción según la clasificación de la variable. Los resultados fueron expresados en gráficos contruidos en MS Excel 2013.

**Ética:** El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación en humanos, recogidas en la Declaración de Helsinki y en sus posteriores revisiones, así como las del Consejo Científico y del Comité de Ética e Investigaciones. Inicialmente se solicitó el consentimiento de participación a cada paciente, luego de explicarse las particularidades del estudio.

Todos los datos recolectados fueron utilizados con fines investigativos. Se utilizó un código de la identificación de sujetos, para preservar la confidencialidad de los datos personales. Únicamente los investigadores y colaboradores que participen en la investigación tuvieron acceso a la identidad de los mismos.

## **Resultados y discusión**

**Gráfico 1. Comportamiento de la edad en pacientes con colitis ulcerosa estudiados.**



**Fuente:** Formulario.

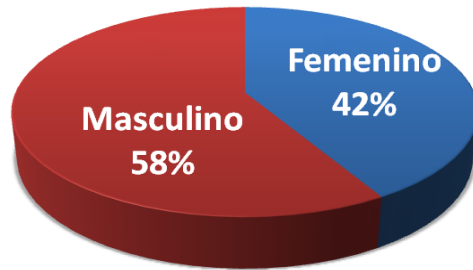
En cuanto a la edad, se encontró una media de  $34,8 \pm 12,6$  años, con predominio del grupo de 20 a 29 años, dado por 11 personas que representaron el 45,8%, seguido por aquellos pacientes que tenían entre 30 y 59 años.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura<sup>13</sup>. Aunque la CU puede presentarse a cualquier edad, es comúnmente diagnosticada en la adolescencia tardía y la adultez temprana. Por lo cual se considera que tiene una presentación bimodal, con el pico más importante entre los 15 y 30 años, y un segundo pico entre los 55 y 80 años.<sup>14,15</sup>

Los autores revisados<sup>12,13</sup> señalan como edad más frecuente el grupo de 30 – 49 años en pacientes con colitis ulcerosa con manifestaciones extraintestinales. Mientras que Navaro<sup>16</sup> refiere una edad promedio de 36 años en pacientes que experimentaron un protocolo de inducción y sesiones de mantenimiento con terapias biológicas como la granulocitoaféresis, en España.

Por su parte, otros investigadores<sup>17-19</sup> reportan valores de edad superiores a éstos, con media de  $40,2 \pm 12,4$  años, en un artículo sobre la calidad de vida en pacientes con varias formas de enfermedad inflamatoria intestinal.

**Gráfico 2. Comportamiento del sexo.**

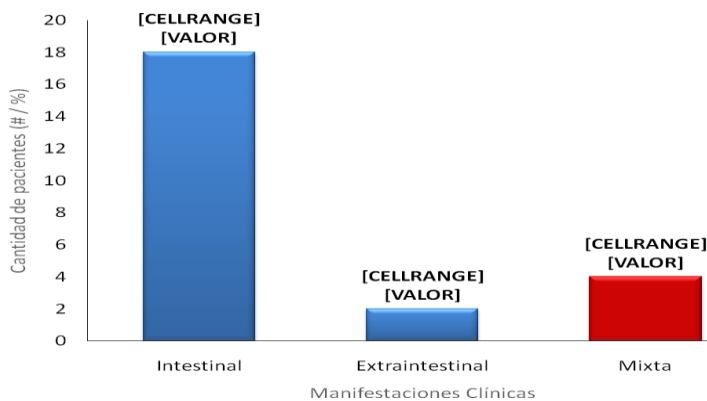


**Fuente:** Formulario.

Con respecto al género, se halló que la mayoría de los pacientes estudiados era de sexo masculino, dado por 14 hombres que representaron el 58 %. Independientemente de esto, la diferencia no resultó significativa.

Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en la literatura científica, donde se reconoce que esta enfermedad no tiene predilección por algún sexo<sup>20,21</sup>. Dentro de los autores revisados, algunos<sup>20-23</sup> reportan una mayor frecuencia de mujeres afectadas por colitis ulcerosa (66,7%).

**Gráfico 3. Manifestaciones clínicas de la colitis ulcerosa.**



**Fuente:** Formulario.

En lo referente a la forma de presentación clínica de la colitis ulcerosa, se encontró predominio de los síntomas intestinales con un 75,0%, seguido por la aquellos pacientes que presentaron manifestaciones mixtas.

Esto está en concordancia con lo referido por los autores revisados<sup>24-26</sup> señalando que la mayoría de los pacientes refirieron como principal síntoma a las deposiciones con sangre (72,4%) y reporta la sintomatología extraintestinal en solo 4,5%, a expensas de

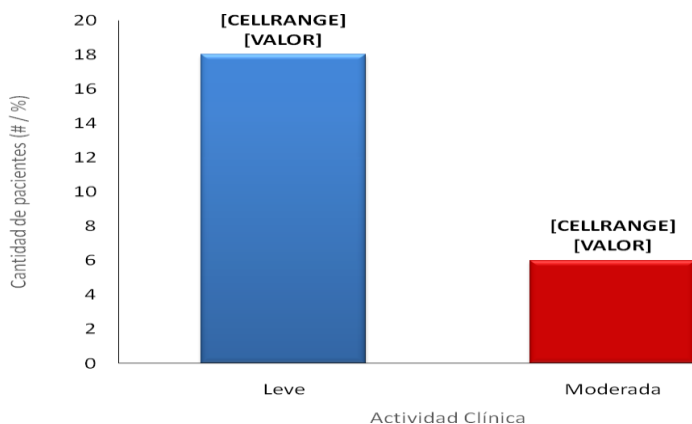


la colangitis esclerosante. Del mismo modo, Yazdanbod<sup>1</sup> plantea que la forma de presentación más común fue la proctosigmoiditis (46,8%), mientras que dentro de las manifestaciones extraintestinales la colangitis esclerosante presentó la mayor frecuencia (1,9%).

La prevalencia de las manifestaciones extraintestinales en estas enfermedades varía en función de las áreas geográficas, el tipo de EII, la localización de las lesiones, la duración de la enfermedad, el tratamiento y rapidez en el diagnóstico.<sup>10,14</sup> Por ejemplo, Tan et al<sup>19</sup> sostienen que las manifestaciones extraintestinales son poco frecuentes (11,9%). Kacprzak et al<sup>20</sup> refieren la aparición de manifestaciones respiratorias en una serie de casos con colitis de 1 a 5 años de evolución.

En muchos casos, sin embargo, estas alteraciones pueden ser atribuidas a alguno de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, a trastornos nutricionales asociados con la misma o al uso de nutrición parenteral (sin olvidar las causas habituales de hepatopatía crónica en la población general: virus hepatotropos, alcohol).

#### **Gráfico 4. Comportamiento de la actividad clínica por el índice de Truelove-Witts modificado.**



**Fuente:** Formulario.

Al explorar la actividad clínica mediante el índice de Truelove-Witts modificado, se halló que la mayoría de los pacientes presentaba un cuadro leve, dado por 18 sujetos que representaron el 75% de los estudiados.

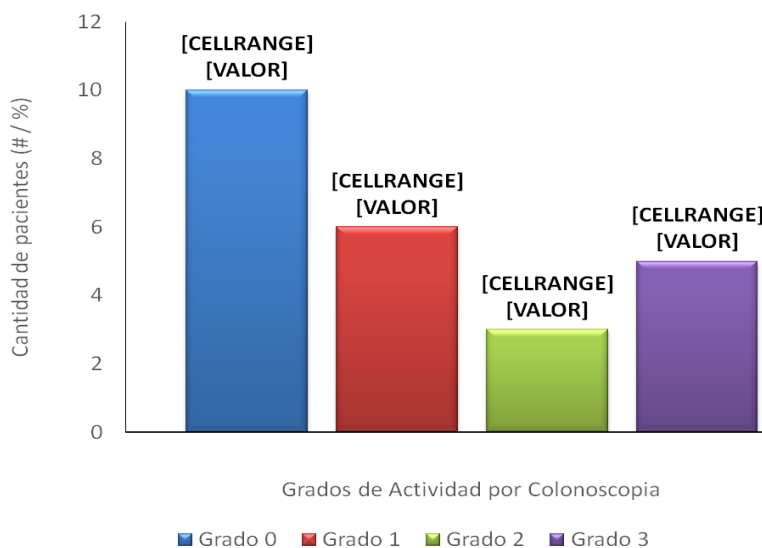
Estos resultados concuerdan con lo comunicado por algunos autores revisados. Entre ellos, Turner et al<sup>21</sup> reportan que la mayoría de los pacientes con CU presentaron una

actividad leve a moderada, con 39,7% y 30,2%, respectivamente. También Truelove y Witts<sup>23</sup>, señalan mayor frecuencia de pacientes con sintomatología moderada (60%), en un seguimiento a largo plazo de una cohorte de 40 tailandeses con diagnóstico de colitis ulcerosa. Por su parte, Navarro<sup>16</sup> en un artículo que incluyó un grupo de pacientes con debut tardío de CU, refiere que la gravedad de los síntomas fue leve (20%) y moderada (66,8%).

La valoración de la actividad de la enfermedad en la CU es importante tanto para el pronóstico como para la decisión terapéutica a tomar. Se han diseñado varios instrumentos para ello, y aunque ninguno está universalmente aceptado como standard, uno de los más utilizados el propuesto por Truelove y Witts en 1955.<sup>23</sup>

Sin embargo, a pesar de que dicho índice no ha sido validado formalmente en ningún estudio, y que su utilización puede resultar controvertida, continúa siendo uno de los más manejados, e inclusive, a partir de él se han extrapolado otros más recientes, como la Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

**Gráfico 5. Comportamiento de la actividad endoscópica de la colitis ulcerosa.**



**Fuente:** Formulario.

Muchas investigaciones se han desarrollado con el objetivo de predecir la actividad de la CU en base a parámetros clínicos y biométricos, dejando de lado la endoscopia como predictiva del curso clínico de la enfermedad.

En el presente trabajo la evaluación del grado de actividad de la colitis desde el punto de vista colonoscópico, fue realizada tomando como patrón un índice elaborado por

Paniagua, a partir de aquellos más empleados actualmente, por ejemplo el índice de Travis et al<sup>25</sup>. Al respecto, se encontró que la mayoría de los pacientes estudiados presentaba algún grado de afectación mucosal (grados 1 – 3), dado por 14 sujetos que representaron el 58,3%, aunque debe destacarse que la categoría 0 fue la de mayor frecuencia.

Estos resultados concuerdan con lo revisado en la literatura. Travagli et al<sup>26</sup> refieren que el 69% de los casos presentaron, al momento del diagnóstico, algún cambio histológico compatible con colitis ulcerosa.

**Gráfico 6. Comportamiento de la respuesta terapéutica con el uso del ozono médico en la colitis ulcerosa.**



**Fuente:** Formulario.

La evaluación de la respuesta al esquema de tratamiento correspondiente, mostró que la mayoría de los pacientes respondió de manera favorable a terapia designada a los grupos Control y Estudio (diferencia antes-después,  $p < 0,05$ ), con 91,7% y 83,3%, respectivamente. Asimismo, no existieron discrepancias significativas en la comparación de la respuesta intergrupo.

Otros investigadores<sup>18,24</sup> reportan en sus estudios que más del 90% de los pacientes respondieron a la administración del ozono por vía rectal, con la desaparición o disminución de las crisis diarreicas y el cuadro séptico acompañante.

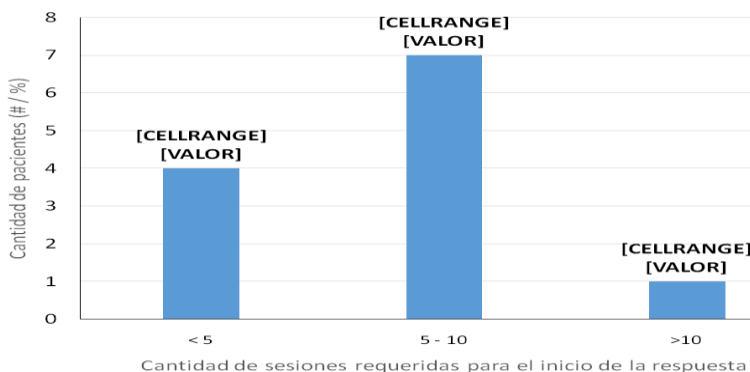
Navarro<sup>16</sup> señala que el 100% de los pacientes tratados con ozono médico por insuflación rectal mejoraron de manera satisfactoria y mostraron un aumento en su calidad de vida.

Tan et al<sup>19</sup> manifiestan que en el transcurso del primer año de tratamiento con ozono médico, se observó una mejoría en más del 75% de los pacientes abordados, no solo de su patología, sino también del peso corporal y la calidad de vida.

Travagli et al<sup>26</sup> apoyan el uso de esta forma de terapia, como un complemento a otras modalidades, a partir del beneficio clínico obtenido en un grupo de 250 pacientes con manifestaciones intestinales y extraintestinales de colitis ulcerosa.

Geng et al<sup>4</sup> sostienen que el uso del ozono médico rectal y la sulfasalazina por vía colónica resulta en una mejoría aún más rápida del cuadro sintomático y de los hallazgos histopatológicos, en comparación con estas terapias independientes.

**Gráfico 7. Cantidad de sesiones de ozono médico requeridas para el inicio de respuesta terapéutica.**



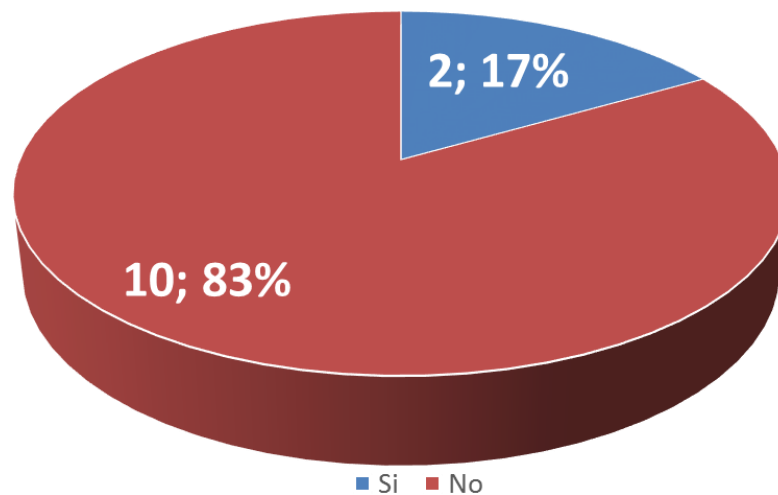
**Fuente:** Formulario.

Durante el seguimiento de los pacientes a lo largo de la ozonoterapia se encontró que el inicio de la respuesta ocurrió mayormente entre las 5 y las 10 sesiones, dado por 7 pacientes que representaron el 58,3%, mientras que solo un paciente requirió de sesiones adicionales.

Al respecto se coincidió con lo reportado en la literatura, donde se reconoce que la cantidad de sesiones requeridas para conseguir una mejoría significativa o la resolución del cuadro oscila alrededor de las 10 aplicaciones. Sin embargo, está influenciado por la respuesta individual, la severidad del cuadro y el tipo de afección.<sup>26</sup>

La Cooperación europea de las asociaciones médicas de ozonoterapia (EUROCOOP) recomienda que casi siempre una serie de diez tratamientos es suficiente, y señala que solo un 10% de los pacientes suelen requerir más series de tratamientos, a partir de los resultados de una investigación realizada en 248 pacientes con síntomas de proctitis, en los cuales se aplicó la ozonoterapia.<sup>26</sup>

**Gráfico 8. Comportamiento de las reacciones adversas a la ozonoterapia.**



**Fuente:** Formulario.

En lo que respecta a la reatogenicidad de la ozonoterapia, se encontró un predominio de pacientes que no manifestaron eventos adversos, dado por 10 sujetos que representaron el 83%. Las reacciones adversas se relacionaron con molestias intestinales y exacerbación de la proctitis. Estos resultados coincidieron con lo referido en la literatura revisada.

Varios autores<sup>22,23</sup> reportan que son infrecuentes las reacciones secundarias al uso del ozono médico vía rectal durante el tratamiento de la CU. Geng et al<sup>8</sup> señalan que incluso administrando también sulfasalazina por vía colónica los efectos adversos son improbables.

## Conclusiones

- La colitis ulcerosa se presentó con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, de sexo masculino, donde predominaron las manifestaciones intestinales.
- A pesar de que la mayoría de los sujetos presentaba antes de la intervención una actividad clínica leve, en un número importante de éstos se identificó algún grado de afectación mucosal a la exploración colonoscópica.
- El uso del ozono médico resultó ser efectivo en el tratamiento de los cuadros leves de colitis, ya que la mayoría de los pacientes respondió favorablemente, con baja frecuencia de aparición de efectos adversos.
- La respuesta de los pacientes a la ozonoterapia resultó ser similar a la de aquellos que recibieron terapia convencional.

### **Referencias bibliográficas**

1. Yazdanbod A, Farzaneh E, Pourfarzi F, Azami A, Mostafazadeh B, Adiban V, et al. Epidemiologic profile and clinical characteristics of ulcerative colitis in northwest of Iran: a 10-year review. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2010 Oct-Dec;31(4):308-11. PubMed PMID: 21568148.
2. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):803-8.
3. Keefer L, Kiebles JL, Kwiatek MA, Palsson O, Taft TH, Martinovich Z, et al. The potential role of a self-management intervention for ulcerative colitis: a brief report from the ulcerative colitis hypnotherapy trial. *Biol Res Nurs*. 2012;14(1):71-7.
4. Geng Y, Wang W, Ma Q, Peng LQ, Liang ZH. Ozone therapy combined with sulfasalazine delivered via a colon therapy system for treatment of ulcerative colitis. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2012 Dec;30(12):2683-5. PubMed PMID: 21177179.
5. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Ulcerative colitis. 2010. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis and management*, 9th Ed [Internet]. Canada: Saunders Elsevier; [1975-2012].

6. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*. 2014 Apr-May;13(4-5):463-6. PubMed PMID: 24424198.
7. Szumilas D, Krysiak R, Okopien B. The role of TLR4 receptor in development of inflammation and carcinogenesis in ulcerative colitis and pharmacotherapy of this disorder. *Wiadomosci lekarskie*. 2013;66(1):3-9. PubMed PMID: 23905422. Rola receptora TLR4 w rozwoju zapalenia i karcinogenezy we wrzodziejacym zapaleniu jelita grubego oraz w farmakoterapii tego schorzenia.
8. Long WY, Chen L, Zhang CL, Nong RM, Lin MJ, Zhan LL, et al. Association between NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in Chinese Zhuang patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014 Apr 28;20(16):4737-44. PubMed PMID: 24782627. Pubmed Central PMCID: 4000511.
9. Mitrovic M, Potocnik U. High-resolution melting curve analysis for high-throughput genotyping of NOD2/CARD15 mutations and distribution of these mutations in Slovenian inflammatory bowel diseases patients. *Disease markers*. 2011;30(5):265-74. PubMed PMID: 21734346. Pubmed Central PMCID: 3825075.
10. Mohammadi M, Zahedi MJ, Nikpoor AR, Baneshi MR, Hayatbakhsh MM. Interleukin-17 serum levels and TLR4 polymorphisms in ulcerative colitis. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2013 Jun;10(2):83-92. PubMed PMID: 23811547.
11. Zheng ZD, Wan XQ, Liu LY. Serum contents of IL-23 and IL-17 in the patients with ulcerative colitis and the clinical significance. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2011 Feb;27(2):203-6. PubMed PMID: 21560441.
12. Abbas AK. Activation of lymphocytes. In: Abba AK, Lichtman A. *Cellular and Molecular Immunology*. 7ma ed. NY: WB Saunders Co. 2011. p. 203-24.
13. Dong Z, Du L, Xu X, Yang Y, Wang H, Qu A, et al. Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis. *International journal of molecular medicine*. 2013 Apr;31(4):989-97. PubMed PMID: 23446770.
14. Bernardo D, Vallejo Diez S, Mann ER, Al Hassi HO, Martinez Abad B, Montalvillo E, et al. IL-6 promotes immune responses in human ulcerative colitis and induces a

- skin-homing phenotype in the dendritic cells and Tcells they stimulate. *European journal of immunology*. 2012 May;42(5):1337-53. PubMed PMID: 22539302.
15. Granlund A, Flatberg A, Ostvik AE, Drozdov I, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Whole genome gene expression meta-analysis of inflammatory bowel disease colon mucosa demonstrates lack of major differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *PloS one*. 2013;8(2):e56818. PubMed PMID: 23468882. Pubmed Central PMCID: 3572080.
  16. Navarro A. Colitis ulcerosa: índices de compromiso endoscópico. *Gastroenterol latinoam*. 2012;23(3):167-9.
  17. Choi CH, Kim YH, Kim YS, Ye BD, Lee KM, Lee BI, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol*. 2012;59(2):118-40.
  18. Toader E, Durnea C. [p-ANCA prevalence in ulcerative colitis patients and first-degree relatives]. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2012 Jul-Sep;114(3):687-93. PubMed PMID: 21243793. Seroprevalenta anticorpilor p-ANCA la pacientii cu rectocolita ulcerohemoragica si la rudele lor de gradul I.
  19. Tan L, Dahlen R, Isaksson S, et-al. Serum IL-17A in newly diagnosed treatment-naïve ulcerative colitis patients reflects disease severity and predicts the course of disease. *Gastroenterology*. 2013; 144(5 Suppl. 1):S-S35.
  20. Kacpzak JK, Cedillo-Suarez W, Campos Gonzalez C. The ultrasensitive c reactive protein (Hs CRP) is a relapse marker in patients with ulcerative colitis and correlates with the IL-6 gene expression in colonic mucosa. [abstract] *Gastroenterology*. 2013; 144(5 Suppl. 1):S417.
  21. Turner D, Seow CH, Geenberg G, Griffiths AM, Silverberg M, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indexes in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:101-88.
  22. Meijide Míguez HM. Truelove and Witts clasification. Índice de actividad en la colitis ulcerosa. [citado 2014 13 de agosto]. Disponible en: <http://www.meiga.info/escalas/TrueloveAndWittsClassification.pdf>.
  23. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8.



24. Thukkani N, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease undergoing colonoscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1333-7.
25. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012 April 1, 2012;61(4):535-42.
26. Travagli VV, Zanardei I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effect of ozone on blood. *Intern. J. Biol. Macromol* 2007; 41: 504-11.