

artículo original

Efectos del aceite ozonizado en la Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica

Dra. Mirta Copello Noblet

Directora Centro Nacional de Referencia de Retinosis Pigmentaria.
Jefe de servicio oftalmología. Hosp. Salvador Allende. Habana, CUBA

••**Dra. Silvia Menéndez Cepero**

Jefa Sección Ozonoterapia Centro ProDanza. Habana, CUBA

•••**Dra. Adriana Schwartz Tapia**

Presidenta de AEPROMO. Dir. Clínica Fiorela, España

Palabras clave

ozone,
conjuntivitis hemorrágica
epidémica,
conjuntiva,
Oleozon,
aceites ozonizados

Resumen

La Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica (CHE) es una inflamación conjuntival de etiología viral, autolimitada que afecta a todas las edades y cursa de forma epidémica. Sus síntomas fundamentales son sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, fotosensibilidad, malestar general y dolor. Sus signos críticos son hemorragias subconjuntivales, reacción folicular y adenopatías pre auriculares. También se observa secreción serosa, quémosis, queratitis superficial punteada y ptosis palpebral. Teniendo en cuenta el poder germicida de amplio espectro del OLEOZON (aceite de girasol ozonizado), así como su cierto carácter antiinflamatorio, el objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad de este medicamento en su forma de colirio para el tratamiento de la CHE. En el Hospital Docente "Dr Salvador Allende" fueron atendidos 20 pacientes con CHE en Octubre del 2009. De ellos 12 recibieron tratamiento con OLEOZON colirio (1 gota dos veces al día) y 8 conformaron el grupo control los cuales recibieron tratamiento convencional (fomentos fríos, antiinflamatorios no esteroideos, yodoxuridina en colirio ó interferón alfa-2b recombinante). Todos los pacientes tratados con OLEOZON tuvieron una rápida evolución hacia la curación. A las 72 h mostraban signos de gran mejoría y a la semana estaban totalmente curados. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones. En el grupo control la evolución fue más prolongada, fundamentalmente en los pacientes que presentaron complicaciones (3 con queratitis). El tratamiento de la CHE con OLEOZON colirio brinda resultados muy positivos en esta patología

Clinical experience in the treatment of Epidemic Hemorrhagic Conjunctivitis with OLEOZON collyrium

Keywords

ozone,
Epidemic Hemorrhagic
Conjunctivitis,
conjunctiva,
OLEOZON, ozonized oils

Abstract

Epidemic Hemorrhagic Conjunctivitis (EHC) is a self-limited, conjunctiva inflammation of viral etiology which affects all ages and takes place in epidemic form. Its main symptoms are sensation of foreign bodies, lacrimation, photosensitivity, general discomfort and pain. Its critical signs are subconjunctival hemorrhages, follicular reaction and pre-auricular adenopathy. Also, serous secretion, chemosis, superficial punctate keratitis and palpebral ptosis are observed. Taking into account the broad spectrum germicide power of OLEOZON (ozonized sunflower oil), as well as its degree of anti-inflammatory character, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of this medication in its collyrium form for the treatment of EHC. In "Dr. Salvador Allende" Clinical Hospital, 20 patients were treated with EHC in October, 2009. Twelve of them received treatment with OLEOZON collyrium (one drop twice per day) and 8, making up the control group, received conventional treatment (cold compresses, non steroidal antiinflammatory drugs, yodoxuridine in collyrium or recombinant alfa-2b interferon). All patients treated with OLEOZON underwent a fast evolution toward recovery. In 72 h, they showed signs of great improvement and in 1 week they were totally cured. No patients presented complications. In the control group the evolution was more prolonged, mainly in patients showing complications (3 with keratitis). Treatment of EHC with OLEOZON collyrium provides with very positive results in this disease.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Mirta Copello Noblet, Silvia Menéndez, Adriana Schwartz Tapia (2012). Efectos del aceite ozonizado en la Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 107-120.

Introducción.

La Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica es una enfermedad viral, infecciosa muy contagiosa, que presenta frecuentes brotes epidémicos con rápida diseminación entre los colectivos, con períodos cortos de incubación y con evolución aproximada de 10 días.

Se reporta su aparición en 1969 en países como Ghana (con el nombre de Apolo 11), en la India, Inglaterra y países asiáticos. En el hemisferio occidental se presentó por vez primera en 1981, y en Cuba en ese mismo año siendo en esta ocasión el Enterovirus 70 el causante.

Los virus Enterovirus 70 y Coxsackies A-24 son los responsables de millones de casos ocurridos en estos últimos 20 años. El Coxsackies A24 produce un cuadro clínico de moderado a severo, presentando hemorragia subconjuntival solo el 6%. Presenta una recuperación completa de 1 a 2 semanas, teniendo como complicación más frecuente una sobre infección por bacterias siendo el *Staphylococcus aureus* como agente más implicado.

En el Enterovirus 70 el cuadro clínico es más aparatoso, apareciendo la hemorragia subconjuntival en el 28 al 100% de los casos. La complicación que más frecuente se presenta en estos pacientes es la Queratitis subepitelial transitoria por invasión del virus a la córnea, cuya recuperación puede ser de 10 días hasta semanas con un tratamiento enérgico adecuado para combatir esta complicación.

El cuadro clínico de la conjuntivitis hemorrágica epidémica se caracteriza por edema parpebral, secreciones serosas o mucoides, ocasionalmente sanguinolentas, hemorragia subconjuntival que inicialmente pueden ser petequias confluyendo posteriormente y tomando disposición en forma de sábanas. También pueden presentarse ocasionalmente adenopatías preauriculares.

Entre los síntomas presentes están: sensación de arenilla, visión borrosa, dolor ocular y fotofobia y como síntomas generales puede acompañarse de fiebre, malestar general, mialgias y síntomas respiratorios.

Los aceites de origen vegetal se han convertido en vehículos adecuados para la terapéutica con ozono. En este sentido el más comúnmente utilizado es el aceite de oliva. El carácter germicida del aceite de oliva ozonizado fue comprobado utilizando *Staphylococcus aureus* como modelo experimental obteniéndose, después de aproximadamente 13 horas, un 99 % de muerte del microorganismo. Como control se escogió el aceite de oliva no ozonizado y se pudo observar crecimiento significativo en este grupo.

Existen otros estudios microbiológicos y químicos sobre el aceite de oliva ozonizado,^{5,6} así como experiencia en aplicaciones clínicas del mismo en el tratamiento de la vulvovaginitis, impétigo, sinusitis agudas y crónicas, forunculosis, queratosis senil; y en la Medicina Veterinaria por su acción bacteriana, fungicida y virucida.^{7,8}

Al ozonizar los aceites vegetales, se obtiene una serie de compuestos químicos (ácidos, aldehídos, ozónidos y peróxidos) los cuales poseen un carácter germicida haciéndolo útil para el tratamiento de heridas infectadas, fístulas y otros procesos sépticos locales. Además, estos

peróxidos desempeñan varias funciones en el organismo que incluyen:9 estimulación de varios sistemas enzimáticos de óxido-reducción, por lo que influyen positivamente sobre el transporte de oxígeno a los tejidos y en la cadena respiratoria mitocondrial; bloqueo de los receptores virales y muerte de células infectadas por virus, así como un efecto sinérgico de reforzamiento de la capacidad fagocitaria.

En el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) se realizó un estudio sobre la sustitución del aceite de oliva por el aceite de girasol. Ambos aceites ozonizados fueron evaluados por su poder microbicida, utilizando como modelo experimental, el crecimiento de la especie de levadura *Cándida tropicalis*. Se emplearon como controles los aceites sin ozonizar. Los resultados mostraron la factibilidad del empleo del aceite de girasol con ventajas económicas sobre el aceite de oliva. Además se comprobó que los aceites sin ozonizar no producían inhibición del crecimiento de esta levadura.10

El aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) es un líquido oleoso, algo viscoso, de color amarillo claro y de olor característico, de aspecto lechoso, libre de materiales sólidos. Es una mezcla compleja, fundamentalmente formada por triglicéridos insaturados, triglicéridos modificados con funciones ácidas y aldehídos, hidroperóxidos, ozónidos y agua en emulsión. Además de sus ventajas económicas ha pasado satisfactoriamente pruebas preclínicas de irritabilidad dérmica y oftálmica, estudios de toxicidad aguda, ensayos de mutagenicidad y teratogenicidad,11,12 los cuales garantizan la inocuidad del mismo. También se realizaron estudios in vitro que demostraron la acción antibacteriana del OLEOZON.13

Desde fines de 1986, se vienen realizando diferentes investigaciones sobre las posibilidades terapéuticas del OLEOZON en diversas enfermedades.14-25

El OLEOZON tópico está registrado en Cuba para el tratamiento de la epidermofitosis y el impétigo26,27 y el OLEOZON oral para la giardiasis.28

Teniendo en cuenta el carácter germicida de los aceites vegetales ozonizados, el objetivo general de este estudio fue evaluar la efectividad del OLEOZON colirio en el tratamiento de la conjuntivitis epidémica y como objetivos específicos los siguientes:

1. Identificar la respuesta al tratamiento de los pacientes tratados con OLEOZON colirio y con tratamiento convencional.
2. Identificar características clínicas basales y evolutivas de los pacientes tratados con OLEOZON colirio y con tratamiento convencional.
3. Evaluar los posibles efectos adversos con la aplicación de ambos tratamientos...

Pacientes y Método.

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el Centro Oftalmológico Dr. Salvador Allende, La Habana, Cuba, cuyo universo estuvo conformado por la totalidad de los pacientes que acudieron al mismo con diagnóstico confirmado de conjuntivitis hemorrágica epidémica en el período entre septiembre y octubre

de 2009. Se seleccionó una muestra aleatorizada de los primeros 20 de estos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes entre 18 y 59 años.
2. Pacientes que en el momento del examen inicial no tenían complicaciones del segmento anterior.
3. Aceptación de participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otra enfermedad ocular o sistémica, aguda o crónica.
2. Pacientes con el antecedente de ingestión de drogas antiagregante plaquetaria en a semana anterior a la inclusión.
3. Pacientes con más de 24 horas de instalada la enfermedad.

La muestra se conformó de la siguiente manera:

Doce pacientes con tratamiento de OLEOZON colirio y fomentos frescos y 8 pacientes con tratamiento convencional (fomentos frescos de suero fisiológico, Yodoxuridina, Tropicamida, Antiinflamatorio no esteroideo cada 8 horas, Interferón Alfa 2B recombinante una gota cada 8 horas.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de acuerdo a una tabla de números aleatorios, mediante un programa computarizado.

Primer grupo: incluyó 12 pacientes que fueron tratados con 2 gotas oculares de OLEOZON, una vez por día, la que se aplicaba por los investigadores, durante 7 días.

Segundo grupo: Incluyó 8 pacientes que fueron tratados con el tratamiento convencional de esta enfermedad, con base en el empleo local de interferón recombinante y sistémico y además antiinflamatorios sistémicos no esteroideos durante 7 días.

Se tomaron medidas generales como aislamiento del paciente, medidas higiénicas sanitarias y tratamiento sintomático. Se llenaron los documentos de Consentimiento Informado en conformidad al tratamiento y el de enfermedad de Declaración Obligatoria.

Ambos grupos tuvieron seguimiento clínico diario hasta la remisión completa de la enfermedad, con el objetivo de identificar reacciones adversas al tratamiento indicado. Los pacientes tuvieron un seguimiento total de 10 días. Diariamente se le realizaban examen biomicroscópico con lámpara de hendidura para el examen de segmento anterior.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones recogidas en la Declaración de Helsinki (1964), en la revisión adoptada por la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia (octubre de 2000). En todos los casos incluidos en la serie se obtuvo previamente el consentimiento informado de cada paciente.

Criterios de Evaluación

Nos basamos en cuatro síntomas y un signo los cuales son: edema parpebral, hemorragia subconjuntival, secreciones, adenopatía preauricular y sensación de arenilla.

Edema parpebral: (Altura de la hendidura interparpebral)	5 mm 7mm 10 mm
-------------------------------------------------------------	----------------------

Hemorragia subconjuntival: (afectación)	Conjuntiva bulbar afectada totalmente Conjuntiva bulbar superior Conjuntiva perilímbica
--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

Secreciones:	Mucoserosas Lagrimeo Ausente
--------------	------------------------------------

Adenopatía preauricular:	Presente y dolorosa Presente e indolora Ausente
--------------------------	-------------------------------------------------------

Sensación de arenilla:	Intensa Moderada Ausente
------------------------	--------------------------------

Criterios de mejoría a las 72 horas y a los 7 días

Significativos: Edema parpebral: Mejoría significativa: de 7 a 10 mm Hemorragia subconjuntival : Perilímbica Secreciones: Ausente Adenopatía preauricular: Ausente Sensación de arenilla: Ausente

Bueno:

Edema Parpebral: de 4 a 6mm
Hemorragia subconjuntival : Conjuntiva bulbar superior Secreciones: Lagrimeo
Adenopatía preauricular: Presente e indolora
Sensación de arenilla: Moderada

Regular:

Edema Parpebral: de 1 a 3mm
Hemorragia subconjuntival : Presencia de inyección ciliar
Secreciones: Mucoides
Adenopatía preauricular: Presente e indolora
Sensación de arenilla: Moderada

Malo:

Edema Parpebral: de 1 a 3mm
Presencia de inyección ciliar
Secreciones: seromucoides
Adenopatía preauricular: Presente y dolorosa
Sensación de arenilla: Moderada
Dolor intenso

Resultados.

Distribución de pacientes según características basales y grupos de estudio.

Característica	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Edad (años)/rango		
Media/rango	37/28-47	38/28-51
Sexo		
Femenino n (%)	8 (66,66)	5 (62,5)
Características raciales n (%)		
Piel blanca	3 (25,0)	2 (25,0)
Piel no blanca	9 (75,0)	6 (75,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional.

Las variables sociodemográficas edad, sexo y características raciales eran muy similares en ambos grupos.

Distribución de pacientes según características clínicas basales de la enfermedad y grupos de estudio.

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	8 (66,7)	4 (50,0)
Sensación de arenilla	12 (100,0)	8 (100,0)
Hiperemia conjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Secreción conjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Edema parpebral	12 (100,0)	8 (100,0)
Fotofobia	2 (16,7)	3 (37,5)
Adenopatía preauricular	8 (66,7)	5 (62,5)
Hemorragia subconjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Reacción folicular	9 (75,0)	4 (50,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON; GTC, grupo de tratamiento convencional.

Las características clínicas basales de ambos grupos eran similares, con valores discretamente superiores en el grupo de tratamiento con OLEOZON colirio, a excepción de la fotofobia.

Distribución de pacientes según valoración clínica a las 72 horas y grupos de estudio

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	0	3 (37,5)
Sensación de arenilla	2 (16,7)	4 (50,00)
Hiperemia conjuntival	1 (8,3)	3 (37,5)
Secreción conjuntival	0	3 (37,50)
Edema parpebral	2 (16,7)	4 (50,0)
Fotofobia	0	2 (25,0)
Adenopatía preauricular	0	4 (50,0)
Hemorragia subconjuntival	8 (6,6)	6 (7,5)
Reacción folicular	0	2 (25,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional.

La valoración clínica a las 72 horas de tratamiento en ambos grupos arrojó los siguientes resultados. En general, la evolución de todos los síntomas y signos de ambos grupos fueron muy satisfactorio, siendo más rápida en los casos tratados con OLEOZON, observando teniendo en cuenta los criterios de mejor como lo más llamativo la desaparición o mejoría de la sensación de arenilla (100/16,7%), de la secreción conjuntival (100/0%), la hemorragia conjuntival (100,0/6,6%) y edema parpebral de (100/ 16,7%).

Distribución de pacientes según valoración clínica y grupos de estudio a los 7 días.

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	0	3 (37,5)
Sensación de arenilla	0	4 (50,00)
Hiperemia conjuntival	0	3 (37,50)
Secreción conjuntival	0	3 (37,50)
Edema palpebral	0	4 (50,00)
Fotofobia	0	3 (37,50)
Adenopatía preauricular	0	4 (50,00)
Hemorragia subconjuntival	2 (16,66)	3 (37,5)
Reacción folicular	0	0

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional

Finalmente se realiza la valoración clínica a los 7 días de tratamiento en ambos grupos. En general, la evolución de todos los síntomas y signos fue más rápida en los casos tratados con OLEOZON colirio. Con respecto a la hemorragia subconjuntival no existieron diferencias significativas pues como conocemos la desaparición total de la misma toma un tiempo discretamente prolongado de (10 a 15 días).

Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento y grupos de estudio.

Respuesta n (%)	GTO(n=12)		GTC (n=8)	
	72 h	7 días	72 h	7 días
Significativa	10 (83,33)	2 (16,66)	-	-
Buena	2 (16,66)	-	-	6 (62,5)
Regular	-	-	-	3 (37,5)
Mala	-	-	-	-

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON; GTC, grupo de tratamiento convencional

La respuesta terapéutica fue más rápida en el grupo de tratamiento con OLEOZON colirio (83,33%). Alas 72 horas de iniciado el tratamiento, ningún caso se consideró con evaluación regular ó mala, teniendo una recuperación efectiva sin complicaciones a los 4 días. En el grupo control 5 pacientes tuvieron una respuesta buena al tratamiento a los 5 días y 3 pacientes respuesta regular debido a una queratitis subepitelial transitoria como complicación cuya evolución se prolongó 7 días más.

Efectos adversos.

Se consideró el escozor cuando se aplicaban ambos tratamientos, siendo este más acentuado cuando se utilizaba el aceite ozonizado.

Lo anterior se debe a que el pH de los colirios es cercanos al pH lagrimal (7,45), mientras que el del aceite ozonizado es ~5. También debido a su carácter oleoso permanece más en contacto con la superficie ocular inflamada.

Visión borrosa aproximadamente una hora en aquellos pacientes tratados con Oleozon debido a la presencia de la película oleosa en la superficie corneal.

Mecanismos de acción germicida.

El OLEOZON puede atacar grupos sulfhídricos de hongos y bacterias. Estos grupos sulfhídricos se encuentran unidos a proteínas, los cuales cuando son atacados por los productos del OLEOZON se oxidan, dañándose la estructura de la proteína ocurriendo su posterior degradación. Si esta proteína se encuentra unida al ADN del agente biológico (bacteria, hongo o virus), este sufre daño, el cual puede ser irreversible. Además, si esta proteína es una enzima vital del germen (hongo, bacteria o virus) se afecta el ciclo de vida del agente biológico y su crecimiento, quedando inhibido o muerto.²⁸⁻³⁵

Por otra parte, se conoce que el OLEOZON provoca toxicidad sobre el agente biológico, oxidando componentes de membrana, modificando la estructura molecular del receptor por lo que no puede reconocer a la célula a la cual va a parasitar. Ha sido ampliamente publicado que en caso de los virus, que los productos del OLEOZON (ácidos, aldehídos, hidroperóxido, ozónidos) atacan a la N-acetil glicosamida, molécula por la cual varios virus se anclan a la célula, por lo que el virus no puede anclarse a la célula y la inhibe.²⁸⁻³⁵

De forma general los aceites vegetales ozonizados tienen efectos in vitro ya estudiados y publicados que aportan un posible mecanismo germicida directo, sobre agentes biológico (hongos, virus, bacterias) estos son:³⁶⁻³⁸

1-Oxidación directa de biomoléculas presentes en membranas, capsida, etc.

2-Degradación del ADN (bacteriano, fúngico y posiblemente viral).

3-Ataque directo a grupos sulfhídricos presentes en proteínas de membranas, asociadas al ADN, o formadoras de canales de sodio y/o potasio.

4- Los compuestos presentes en los aceites ozonizados provocan un ambiente de estrés oxidativas para los agentes biológicos (virus, bacterias, protozoo, hongos) .Dicho ambiente no es soportado por estos agentes ya que los mismos no cuentan con una capacidad antioxidante, por lo que se inhiben deteniéndose su crecimiento y a veces mueren.

Conclusiones.

Debido al gran carácter germicida del OLEOZON colirio se logró una evolución más rápida hacia la curación en los pacientes aquejados de la conjuntivitis Hemorrágica Epidémica comparado con el Grupo control.

Centro de Estudio de Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB)
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
Laboratorios LIORAD
Ave. 23-#-21425 e/ 214 y 222, La Coronela, La Lisa.
C.P. 13600, Ciudad Habana, Cuba.
E-mail: gaston@icieb.sld.cu



Revisado por: Msc. Jacqueline Dranquet Vaillant
Jefe de Aseguramiento de la Calidad
(Nombre, Firma)

Fecha: 05/05/2006

Página 6 de 12

Informe de Resultados del Protocolo N.º 06/89

Conclusiones

El estudio de la Irritabilidad Oftálmica del OLEOZON® Tópico procedente del Centro de Investigaciones del Ozono cumple con los requerimientos establecidos en el Plan de Garantía de la Calidad del CEIEB.

Fecha de emisión: 05/05/2006


Msc. Jacqueline Dranquet Vaillant
Jefe de la Unidad de Garantía de la Calidad
CEIEB-IFAL-UH

Referencias.

1. Interferón y Biotecnología Vol. 1, No. 3, 23-28 (1984)
2. Control de Enfermedades Transmisibles en el Hombre, Publicación Científica de OPS No. 538, 15ª edición 1992
3. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995
4. Washüttl J.; Viebahn, R.: Ozonizierter Olivenöl zusammensetzung und desinfizierende Wirksamkeit. OzoNachrichten, 1, 25, 1982.
5. Streichsbier, F. et al.: Mikrobiologische Untersuchungen an ozonisiertem Olivenöl. Fette Seifen Anstrichmittel, 84 Jhrg. Nr 8, 304-308, 1982.
6. Rainbauer H. et al.: Chemische Untersuchungen an ozonisertem Olivenöl. Fette Seifen Anstrichmittel, 84 Jhrg. Nr.5, 188-191, 1982.
7. Schulz S.: Ozonisiertes Olivenöl. Experimentelle Ergebnisse bei der Wundheilung. OzoNachrichten 1, Heft 2, 1982.
8. Shonbauer M. et al.: Ozono in der Behandlung rezidivierender Soorklptiden. OzoNachrichten 3, Hert 2, 1984.
9. Viebahn R.: The biochemical processes underlying ozone therapy. OzoNachrichten 4, Heft, 1985.
10. Contreras R., Gómez M., Menéndez S. y otros: Efecto de la sustitución del aceite de oliva por el aceite de girasol, sobre la actividad antimicrobiana del aceite ozonizado. Memorias de la Primera Conferencia Nacional de aplicaciones del Ozono. CNIC, 9 y 10 de Diciembre, 1988. Revista CNIC. Ciencias Químicas. Vol. 20, 1-2-3, Enero-Diciembre, 1989.
11. Fernández Y., Menéndez S., Gómez M.: Evaluación mutagénica del aceite ozonizado administrado intragastricamente. Memorias de la Primera Conferencia Nacional de Aplicaciones del Ozono. CNIC 9 y 10 de Diciembre, 1988. Revista CNIC. Ciencias Biológicas. Vol 20, 1-2-3, p.14-16, Enero-Diciembre, 1989.
12. Rodríguez, M.D., Menéndez, S., Gómez, M. y otros.: Estudio teratogénico del aceite ozonizado. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 11, Nov. 1990.
13. Novoa M. del C., Menéndez S., Gómez M.: Estudio in vitro de la acción antibacteriana del aceite de girasol ozonizado. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 19, Nov. 1990.
14. De las Cagigas T., Menéndez S. y otros: El aceite ozonizado en las infecciones de la piel y su aplicación en el consultorio del médico de la familia. Memorias de la I Conferencia Nacional de Aplicaciones del Ozono. CNIC 9 y 10 de Diciembre , 1988. Revista CNIC, Ciencias Biológicas. Vol 20, 1-2-3 p.81 Enero-Diciembre, 1989.
15. Grillo R., Falcón L., Menéndez S. y otros: Tratamiento del Herpes Simple Genital con aceite ozonizado. Estudio preliminar. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 24, Nov. 1990.

16. Morris G., Menéndez S. y otros: Tratamiento con ozono en ginecología. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 24, Nov. 1990.
17. De las Cagigas T., Menéndez S. y otros: El aceite ozonizado y su eficacia en la Epidermofitosis Memorias del Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 21, Nov. 1990.
18. Falcón L., Grillo R., Lorenzo W., Gómez M., Menéndez S, Moya S. Tratamiento de la epidermofitosis con aceite ozonizado tópico. Memorias del Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 21, Nov. 1990.
19. Krivatkin S.L., Gromov A.L., Krivatkina E.V. Ozonotherapy in out - patient dermatological practice. Proceedings of the 12 TH Ozone World Congress (Lille, France). Vol 3: Ozone in Medicine, p.157, May 1995.
20. Mena L, Menéndez S, Omechevarría E. Efectos del ozono en el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda. Revista Cubana Estomatol 1994;31:14-19.
21. Cruz O, Menéndez S, Martínez ME, Clavera T. Aplicación del aceite ozonizado en el tratamiento de la alveolitis. Rev Cubana Estomatol 1997;34(1):21-24.
22. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Hernández F, Menéndez S, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. Mediat Inflamm 2007. Published on line 2007, doi:10.1155/2007/65873.
23. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. Inflamm Res 2008;57(1):39-43.
24. Camps AM, Claro JN, Cuesta A. Aplicación tópica del OLEOZON como alternativa de tratamiento en lesiones causadas por fricción en caballos de tiro; considerando algunos indicadores hematológicos. REDVET 2006;VII(12). <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121206.html>.
25. Zamora Z, Pérez E, Moleiro J. OLEOZON® como tratamiento de la dermatomicosis del conejo. REDVET 2007;VIII(3). <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030704.html>.
26. Menéndez S., Falcón L., Simón D.R. and Landa N. Ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis, Mycoses, 45:329-332 (2002).
27. Menéndez S, Fernández M, Amoroto M, Uranga R, Acuña P, Benítez JE et al. Eficacia y seguridad del OLEOZON® tópico en el tratamiento de pacientes con impétigo. Rev Panamericana de Infectología, 2007; 9(2):23-29.
28. Amoroto M, Fernández M, González ME, Escobedo A, Palomino A, Acosta M. Eficacia del aceite ozonizado (OLEOZON®) en el tratamiento de la giardiasis. Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado. Rev. Cubana de Farmacia, 2002;36(2):173-175.
29. Martínez G, Hernández R, Díaz M. Determinación de Hidroperóxidos en Aceite de Girasol Ozonizado. Rev Grasas y Aceites 2005;56(2):148-153.
30. Martínez G, Ledea O, Díaz M. Measurement of Peroxidic Species in Ozonized Sunflower Oil Rev Ozone Science & Engineering 2006;28:1-5.

31. Lezcano I, Moleiro J, Gómez M. Actividad in vitro del OLEOZON® frente a agentes etiológicos de infecciones en la piel. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29:209-212.
32. Ledea O, González M, Hernández C, López A, Moleiro J, Rosado A. Validación de un método espectrofotométrico para la determinación del contenido de aldehídos en el aceite de girasol ozonizado OLEOZON®. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 2005;36(3):149-155.
33. Díaz M, Gavin J, Ledea O, Hernández F, Alaiz M, Garcés R. Spectroscopic characterization of ozonated sunflower oil. *Rev Ozone Science & Engineering* 2005;27(3):247-253.
34. Díaz M, Hernández F, Álvarez I, Vélez H, Ledea O, Moleiro J. La Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica en el seguimiento de la reacción del ozono con los ácidos grasos insaturados. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 1998;29:89-95.
35. Sechi LA, Lezcano I, Núñez N, Espim M, Dupre I, Pinna A. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (OLEOZON®), *Journal of Applied Microbiology* 2001;90:279-284.
36. Martínez G, Merino N, Sam S, Cenarega T. Efecto histológico y bioquímico del OLEOZON® en el modelo de la cola de ratón. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1997;28:31-35.
37. Vigna I, Menéndez S. Eficacia de la ozonoterapia en gatos con diferentes enfermedades oftalmológicas. *RECVET* 2007;11(11). <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n111107.html>.
38. Fernández I, Curtiellas V, Sánchez E, Gómez M. In vitro antimicrobial activity of ozonized theobroma oil against *Candida albicans*. *Ozone Science and Engineering* 28:1-4, 2006.
39. Fernández I. et al. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* Vol.39, No 2, 2008.