

artículo original

Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del *Helicobacter pylori*

Yanisley Martin Serrano M.D
Javier Cecilio Cespedes Suarez M.D
Isidro Hernández Ramos M.D
Centro Médico Cardiozono, Luanda, Angola

Palabras clave

Helicobacter pylori,
aceites ozonizados,
gastritis, cápsulas
blandas.

Resumen

Son múltiples los tratamientos que existen para la erradicación del *Helicobacter pylori*. No obstante, la infección por el *Helicobacter pylori* es un problema aun no resuelto. Los esquemas existentes presentan tasas de resistencia cada vez más altas. A nivel mundial, la triple terapia estándar ha perdido la eficacia que tenía en el pasado y la terapia secuencial no es igualmente eficaz en todos los sitios.

Con estos antecedentes y aprovechando los efectos biológicos de los aceites ozonizados, realizamos el presente estudio clínico. El diseño experimental incluyó 48 pacientes con diagnóstico positivo para *H. pylori* (test de la ureasa respiratoria y test de antígenos fecales) que fueron tratados con cápsulas blandas (Ozolife Softgels®) de aceite girasol ozonizado con un índice de peróxidos de 500 mEqO₂/kg, 3 veces al día por 30 días. Al final del tratamiento se repitió el test diagnóstico y se realizó un nuevo ciclo de tratamiento a los pacientes que continuaron presentando el test positivo.

Los resultados del estudio en cuanto a erradicación (> 93%) de *H. pylori* fueron similares a la eficacia de la triple terapia antibiótica habitual (~80%), sin embargo, tiene enormes ventajas en cuanto a la ausencia de síntomas colaterales y resistencia antimicrobiana, por tanto, consideramos que Ozolife Softgels® constituye una alternativa en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, y en síntomas que lo acompañan como la acidez, gastritis crónica, y úlcera péptica.

..

Keywords

Helicobacter pylori,
ozonized oils, gastritis,
soft capsules.

Abstract

There are multiple treatments to eradicate Helicobacter pylori. However, the infection caused by it is a problem not yet resolved. According to existing schemes, the resistance rates keep on increasing. Globally, the standard triple therapy has lost the efficacy that had in the past and the sequential therapy is not equally effective on all sites.

For these reasons, we took advantage of the biological effects of ozonated oils and conducted this trial. The experimental design included 48 patients with positive diagnosis for H pylori (Respiratory urease test and Antigen fecal test) and treated them with soft capsules (Ozolife Softgels®) made of ozonized sunflower oil with peroxide index of 500 mEqO₂/kg. The softgels were given to the patients 3 times a day for 30 days. At the end of the treatment the diagnosis test was repeated and a new cycle of treatment was performed to patients who continued to have a positive test.

The results of the study in terms of eradication (> 93%) of H. pylori were similar to the efficacy of triple standard antibiotic therapy (~80%). In addition, it has huge advantages in terms of the absence of collateral symptoms and antimicrobial resistance. Therefore, Ozolife Softgels® is considered an alternative in the treatment of H. pylori infection and symptoms that accompany it, such as heartburn, chronic gastritis and peptic ulcer.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Martín, Yanisley. (2016). Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del Helicobacter pylori. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 6, nº 1, pp 79-88

Introducción

La infección por el *Helicobacter pylori* es un problema aun no resuelto. En los últimos 13 años se han publicado más de 6000 trabajos sobre *Helicobacter pylori*,¹ dato que expresa claramente el enorme interés que este microorganismo ha despertado en la comunidad científica internacional. Actualmente se aceptan al menos 13 especies dentro de este género, siendo *Helicobacter cholecystus* la última propuesta.² La especie tipo es el *Helicobacter pylori*, descrita por Marshall y Warren en 1983,³ considerada el agente productor de la gastritis crónica activa, la úlcera gastroduodenal, y últimamente se ha incluido como agente carcinógeno biológico de tipo 1.⁴ Es conveniente recordar que a estos microorganismos se les conoce como tales desde 1989,⁵ pero hasta esa fecha y desde 1983 se les conocía como *Campylobacter pyloridis/pylori*.

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram-negativa que coloniza el estómago y es probablemente la infección crónica bacteriana más común en el mundo entero,⁶ más del 50 % de la población mundial está infectada por *H. pylori*. En África, México, Sudamérica y Centroamérica, la infección por *H. pylori* alcanza una prevalencia del 70-90 %.^{7,8}

El uso de antibióticos para erradicar el *H. pylori* ha alterado enormemente la incidencia e historia natural de la úlcera péptica.⁹ La resistencia de *H. pylori* a los macrólidos, fluoroquinolonas y nitroimidazoles ha aumentado debido al uso generalizado de estos antibióticos con múltiples indicaciones. El aumento de la resistencia a antibióticos disminuye la eficacia de los regímenes actuales de la triple terapia y hace cada vez más difícil nuestra capacidad para tratar la úlcera péptica con antibióticos.¹⁰

El *Helicobacter pylori* es muy sensible a muchos agentes antibacterianos *in vitro*; sin embargo, en la práctica clínica es difícil erradicar la bacteria del estómago,¹¹ todavía no se ha encontrado la estrategia ideal, no sólo en cuanto a los antimicrobianos a utilizar, sino también respecto a las dosis y la duración del tratamiento.¹² Actualmente parece establecida la necesidad de utilizar una combinación de al menos dos o tres fármacos, incluyendo antimicrobianos y sustancias utilizadas para el tratamiento de las úlceras, como sales de bismuto, antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones de las células parietales gástricas. Estos compuestos actúan de forma sinérgica con los antimicrobianos, aunque no se conocen las razones de ello. Existen trabajos *in vitro* que demuestran sinergia en algunas combinaciones de antibióticos y compuestos como el omeprazol, el lansoprazol y las sales de bismuto,¹³ y este efecto parece correlacionarse con la posibilidad de erradicar mejor la bacteria cuando se utilizan antimicrobianos junto con otros compuestos en la práctica clínica.¹⁴ Lo cierto es que los regímenes terapéuticos están bajo continuo desarrollo y todavía no se ha encontrado una fórmula ideal para su erradicación.¹⁵

El ozono tiene un poder germicida muy elevado, su gran desventaja es que es sumamente inestable, por lo cual debe ser generado prácticamente antes de ser utilizado. Sin embargo, una reacción controlada del ozono con ácidos grasos insaturados presentes en los aceites vegetales produce derivados oxidados con una elevada actividad germicida, inmunoestimulante y reparadora de tejidos, pudiendo ser estabilizados por un periodo de hasta 2-3 años,^{16, 17} hecho que lo vinculan con la industria química, farmacéutica y cosmética. Su estabilidad y beneficios biológicos posibilitan su uso en múltiples patologías, lo cual está avalado por estudios pre-clínicos y clínicos; el empleo de aceites ozonizados ha resultado eficaz en el tratamiento de enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y por protozoos.^{18, 19} Las primeras evidencias sobre el uso clínico de los aceites ozonizados aparecen en la literatura científica desde 1859.¹⁶

Inspirados en estos hechos y aprovechando los efectos biológicos de los aceites ozonizados, realizamos el presente trabajo con la finalidad de evaluar la efectividad de la administración del aceite girasol ozonizado en la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Materiales y método

Se realizó un estudio clínico retrospectivo monocéntrico que comprendió el periodo desde marzo del 2015 hasta febrero del 2016, en un total de 48 pacientes que acudieron al Centro Médico Cardiozono Luanda, Angola. A todos los pacientes seleccionados se les realizó un minucioso examen físico el cual se acompañó de exámenes analíticos no invasivos (test de la ureasa respiratoria y test de antígenos fecales), confirmándose el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, cuyos resultados se adjuntaron en la historia clínica. Los pacientes incluidos en ese estudio firmaron el consentimiento informado, no exponiéndose a riesgos adicionales en ningún caso.

El protocolo de investigación fue sometido a discusión por los investigadores participantes, a su revisión y aprobación por el comité de ética y revisión institucional del Centro Médico Cardiozono. El protocolo se ejecutó solo después de su aprobación, cumpliendo los procedimientos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki emanada por la Asamblea Médica Mundial.²⁰

Formulación utilizada: Cápsulas blandas de gelatina: Ozolife Softgels® (Ozolife Group, C.B., Valencia, España) es un complemento alimenticio, cada cápsula contiene 1,2 g de una mezcla de aceites vegetales con alto contenido de omega 3 y ácidos grasos monoinsaturados (omega 9), también forma parte de este complemento una fracción de aceite girasol ozonizado con un índice de peróxidos de 500 meqO₂/kg y una mezcla natural de tocoferoles y otros antioxidantes.

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos géneros mayores de 12 años de edad, haber vivido en Angola durante los dos últimos años, no haber recibido terapia con antibióticos, compuestos de bismuto, inhibidores de la bomba de protones u otros tratamientos, durante los tres meses anteriores. En todos los pacientes se demostró la presencia de *H. pylori*, mediante el test de ureasa respiratoria, conjuntamente con la detección de antígenos específicos de *H. pylori* en heces fecales de los pacientes. De los 48 pacientes habían 32 que presentaron síntomas clínicos de gastritis crónica, el resto estaba asintomático.

Criterios de exclusión: Niños menores de 12 años, embarazo y lactancia. Participación en otro estudio clínico o utilización de algún fármaco en fase de experimentación, La no voluntariedad del sujeto para participar en el estudio. Los criterios de salida fueron: Negativa del sujeto a continuar en el estudio, fallecimiento o aparición de enfermedad psiquiátrica.

Tratamiento: El protocolo de tratamiento consistió en la administración por vía oral de Ozolife Softgels® por 30 días, 1 cápsula treinta minutos antes de desayuno, comida y cena para favorecer su acción directa sobre la bacteria, dichas cápsulas fueron generosamente donadas por la empresa Ozolife Group, C.B., Valencia, España y entregadas a los 48 pacientes infectados con *H. pylori*. Los pacientes fueron controlados semanalmente con visitas médicas durante los treinta días de tratamiento, a todos los pacientes se les solicitó que indicaran voluntariamente si presentaban efectos adversos al tratamiento.

Control de erradicación: Para determinar la erradicación de *H. pylori*, se repitieron los exámenes analíticos (test de la ureasa respiratoria y test de antígenos fecales), ambos inclusive inmediatamente después de terminar el tratamiento y a los 30 días después de finalizado. Se consideró que se había erradicado *H. pylori* cuando los exámenes analíticos a los 30 días de finalizado el tratamiento, fueron negativos. Se consideró un segundo ciclo de 30 días de tratamiento en los pacientes donde el ensayo de *H. pylori* continuaba siendo positivo.

La información fue procesada estadísticamente: Se hizo un análisis descriptivo en el cual se calcularon la media o mediana y la desviación estándar o valor máximo y mínimo (según el tipo de dato) para cada muestra. Análisis para detectar puntos aberrantes (*outliers*). Ensayo de homogeneidad de varianzas de Levene. ANOVA de clasificación simple. Para determinar diferencias estadísticas entre las proporciones de pacientes antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de McNemar. Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico STATISTICA Versión 4.5 para WINDOWS

Resultados

Del total de la muestra (48 pacientes), 36 fueron del género masculino y 12 del femenino. El promedio de edad fue de 40 años (Valor mínimo 21 años, máximo 62 años).

De los 32 pacientes con síntomas clínicos de gastritis crónica (66 % del total), esta desapareció totalmente en 25 pacientes y en el resto (7 pacientes), mejoraron sus síntomas (Tabla 1). En ninguno de los pacientes se observaron efectos colaterales asociados al tratamiento.

Tabla 1. Evolución de los síntomas de gastritis crónica con el tratamiento.

GENERO	Pacientes con síntomas clínicos de gastritis crónica antes del tratamiento	Pacientes con desaparición total de síntomas después del 1er ciclo de tratamiento.	Pacientes con mejoría clínica de los síntomas después de ambos ciclos de tratamiento.	Pacientes con persistencia de síntomas de gastritis crónica después de ambos ciclos.
MASCULINO	15	11	4	0
FEMENINO	17	14	3	0
TOTAL	32	25	7	0

El examen analítico practicado al total de los 48 pacientes inmediatamente después de haber culminado el tratamiento según el protocolo, fue negativo en 39 pacientes, o sea un 81,25 %, solo en 9 pacientes continuaron positivos ambos test (test de la ureasa respiratoria y el test del antígeno fecal). A los 30 días después de haber finalizado el tratamiento le repetimos las pruebas nuevamente al total de los pacientes, observándose los mismos resultados. Se decidió repetir 30 días más de tratamiento en aquellos pacientes que dieron positivo de *H. pylori*, se realizó bajo estricto control médico, obteniéndose la negativización completa de los exámenes complementarios en 6 pacientes más, para un resultado final de un 93,75 % de curación, resultado este que supera el 80 % que hasta ahora se consideran como favorable con la triple terapia habitual (Tabla 2).

Tabla 2. Evolución de la presencia de *H. pylori* con el tratamiento.

GENERO	Pacientes con ambos diagnósticos positivos de <i>H. pylori</i> antes del tratamiento	Pacientes con test diagnóstico negativos después del 1er ciclo de tratamiento.	Pacientes con ambos test diagnósticos negativos después del 2do ciclo de tratamiento.	Pacientes con ambos test diagnósticos positivos después de ambos ciclos.
MASCULINO	25	19	4	2
FEMENINO	23	20	2	1
TOTAL	48	39	6	3

Discusión

No cabe duda que la triple terapia antibiótica contra el *Helicobacter pylori*, continúa siendo el tratamiento de elección para toda la comunidad médica, pero aun los porcentajes de erradicación siguen siendo insuficientes, por lo que es razonable profundizar en el tema.²¹

Hoy en día el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol entre otros, forma parte de todas las formulaciones antimicrobianas contra el *H. pylori* sin embargo su efectividad es aun controvertida, algunos estudios *in vitro* alegan que tiene un efecto sinérgico con los antibióticos,¹³ otros plantean que pudiera mejorar el daño causado en la mucosa gástrica por la propia bacteria o por el uso indiscriminado de antibióticos, favoreciendo así su proceso de reparación o cicatrización; sin embargo algo que si está muy bien demostrado es que los IBP aumentan el pH del estómago haciéndolo menos ácido, condiciones similares a las creadas por la propia bacteria para su supervivencia, se sabe que el *H. pylori* está dotado de una enzima llamada ureasa, la cual convierte la urea en CO₂ y amoniaco este último disminuye la acidez local favoreciendo su desarrollo y crecimiento; sin embargo debemos resaltar la importancia que tiene mantener el pH del estómago dentro de sus valores normales (entre 1,5 y 3,5), esta acidez crea un ambiente ideal para la pepsina que es la enzima digestiva principal para descomponer los alimentos y favorecer el proceso digestivo, también esta acidez ayuda a mantener el equilibrio de la microbiota intestinal.

Otro aspecto no menos importante es que la presencia del *H. pylori* provoca en cierta medida una anemia ferropénica situación similar a la que provocan todos los IBP por disminuir la absorción del hierro.

La efectividad de los esquemas recomendados para la erradicación de la infección por *H. pylori* ha disminuido a lo largo del tiempo, se ha documentado una disminución en la efectividad de los esquemas de erradicación recomendados en los consensos internacionales, ya que, para considerarlos efectivos, estos deben lograr un índice de erradicación mayor al 80,00%.^{22, 23} Esto se atribuye en parte, a un incremento en la resistencia a cualquiera de los antibióticos incluidos en los esquemas.^{24, 25}

Existen varias hipótesis que intentan explicar el mecanismo de acción de los aceites ozonizados, una de ellas plantea que es probable que los triozonidos estables al entrar en contacto con los exudados de las heridas que se encuentran a una temperatura de aproximadamente 37°C, se descompongan y generen ozono, este ozono formaría peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos que serían los responsables de los efectos regenerativos y desinfectantes.²⁶ Se plantea que la liberación lenta de ozono en las heridas favorece el proceso de cicatrización, no solo por la desinfección local sino también por favorecer a nivel local la liberación de citocinas con efectos reparadores.^{27, 28}

Con relación a los efectos antimicrobianos, se ha demostrado que no solo los ozónidos son responsables de estos efectos, sino también otros componentes de los aceites.¹⁷ Cuando se pone en contacto el aceite ozonizado con un microorganismo se pueden apreciar severas afectaciones en su citoplasma.²⁹ Además de originar una reducción en el contenido de ácidos nucleicos que se corresponde con una reducción de la actividad lipasa, amilasa, keratinasa y ureasa.³⁰

En síntesis, los mecanismos antimicrobianos y cicatrizantes de los aceites ozonizados pudieran responder a:

- 1) **Oxidación directa:** la liberación de ozono, trioxolanos y lipoperóxidos pudiera destruir directamente los microorganismos mediante su oxidación.^{27, 29}
- 2) **Citotoxicidad:** compuestos como trioxolanos, lipoperóxidos y aldehídos, son citotóxicos para los microorganismos y pueden inactivar rutas enzimáticas claves para su supervivencia.³⁰
- 3) **Liberación de factores de crecimiento:** Diversos componentes de los aceites ozonizados pueden liberar factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF que pueden incidir en la remodelación tisular.³¹
- 4) **Pre-condicionamiento oxidativo:** la oxidación local de los tejidos por los componentes de los aceites ozonizados puede estimular mecanismos antioxidantes endógenos^{32, 33} y promover la reparación de los tejidos.³⁴

Estudios realizados en el Centro de Investigaciones del Ozono La Habana, Cuba, se demostró la efectividad de aceite de girasol ozonizado sobre el *Helicobacter pylori*. Se realizó un estudio *in vitro* de muestras de la mucosa del sistema digestivo contaminada con *Helicobacter pylori* y tratadas con aceite de girasol ozonizado. Mediante el test de ureasa se evaluó la efectividad del aceite de girasol ozonizado. No se observó crecimiento de *Helicobacter pylori* en ninguna de las muestras tratadas con aceite de girasol ozonizado.³⁵

Si analizamos lo anteriormente todos los detalles y resultados obtenidos en este estudio con la administración de Ozolife Softgels®, es muy fácil darnos cuenta de las enormes ventajas que tiene el uso del aceite girasol ozonizado sobre la triple terapia antibiótica habitual.

- El aceite ozonizado no modifica el pH del estómago algo muy importante para la buena digestión de los alimentos y el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal.
- El aceite girasol ozonizado no interfiere en la absorción del hierro, por lo que no guarda relación con la anemia ferropénica que pudiera presentarse en estos pacientes como causa del uso prolongado de IBP y la presencia del *H. pylori*.
- El mecanismo de acción por el cual elimina la bacteria es por oxidación directa y citotoxicidad; es sabido que el *H. pylori* posee un mecanismo antioxidante que es capaz de neutralizar las especies reactivas del oxígeno generadas por los neutrófilos y macrófagos como resultados de la respuesta inflamatoria local, pero al parecer este sistema antioxidante es insuficiente para neutralizar el poder oxidativo de las especies peroxídicas presentes en las cápsulas Ozolife Softgels®
- La desaparición de los síntomas tales como gastritis y acidez pudieran estar relacionados por una parte por la *liberación de factores de crecimiento*; diversos componentes de los aceites ozonizados pueden liberar factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF que pueden incidir en la remodelación tisular.³¹ por otro lado por un mecanismo de *pre-condicionamiento oxidativo*: la oxidación local de los tejidos por los componentes de los aceites ozonizados puede estimular mecanismos antioxidantes endógenos^{32, 33} y promover la reparación de los tejidos.³⁴
- No podemos afirmar que los resultados superan, los obtenidos hasta ahora con la triple terapia antibiótica, pero si podemos destacar la inocuidad del uso de Ozolife Softgels® en cuanto a efectos colaterales y la resistencia antimicrobiana se refiere.

Conclusiones

Los resultados del estudio en cuanto a erradicación de *H. pylori* son similares a los obtenidos con la triple terapia antibiótica habitual, sin embargo, tiene enormes ventajas en cuanto a la ausencia de síntomas colaterales y resistencia antimicrobiana, por tanto, consideramos que Ozolife Softgels® constituye una alternativa en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, y en síntomas que lo acompañan como la acidez, gastritis crónica, y úlcera péptica.

Recomendaciones

Debido a la complejidad de la infección por *H. pylori* y de su tratamiento, debemos continuar en la búsqueda continua de un tratamiento efectivo 100 %, siendo quizás el desarrollo de una vacuna probablemente la única estrategia que pueda marcar una diferencia en la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori* alrededor del mundo. Mientras una solución de este género no se alcance, la administración de terapias como los aceites ozonizados, con una alta eficacia y un bajo índice de eventos adversos podría ser una solución, se requieren en este sentido, estudios clínicos más amplios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hazell, S.L. Isolation of *Helicobacter heilmannii* from human tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 4-9.
2. Franklin, C.L., Beckwith, C.S., Livingston, R.S. y cols. Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp. nov., from the gallbladders of syrian hamsters with cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2952-2958.
3. Warren, J.R., Marshall, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
4. World Health Organization: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization, Geneva 1994; Vol. 61: 177-240.
5. Goodwing, C.S., Armstrong, J.A., Chilvers, T. y cols. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter pylori* gen.nov. and *Helicobacter mustelae* comb.nov. respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-380.
6. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-62.
7. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
8. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guideline: *Helicobacter pylori* in Developing Countries. Available from: URL: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/guidelines/11_helicobacter_pylori_developing_countries_en.pdf, accessed 2005
9. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988; 2:1437-1442. [PubMed: 2904568]
10. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009 May; 136(6): 1863-1873. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.073.
11. Alarcón, T., Domingo, D., Sánchez Romero, I., Martínez, M.J., Sanz, J.C., López-Brea, M. Actividad in vitro de 16 antimicrobianos frente a aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Quimioterap* 1996; 9: 138-142.
12. Dixon, J.S. *Helicobacter pylori* eradication: Unravelling the facts. *Scand J Gastroenterol* 1995; 212 (Supl.): 48-62.
13. Alarcón, T., Domingo, D., Sánchez, I., Díaz de Rojas, F., López-Brea, M. In vitro activity of omeprazole in combination with several antimicrobial agents against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 937-940.
14. Penston, J.G. Review article: Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 469-486.
15. Pounder, R. The management of *Helicobacter pylori* infection. *Prescribers' Journal* 1996; 36: 135-140.
16. Sánchez, G.M.-. Re, L.,Perez Davinson, G., Delaporte, R.H. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. *Rev Esp Ozonoterapia* 1, 121-139 (2012).
17. Menéndez S., González R, Ladea O. Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas. La Habana: CENIC; 2008.
18. Falcon L, Menéndez S, S Simón R y col. "Aceite ozonizado en dermatología. Experiencia de 9 años" *Rev CENIC Ciencias Bil* 1998; 29(3): 192-195.
19. Amaroto M, Fernández M, Rodríguez y Col. "Eficacia del aceite ozonizado Oleozon® en el tratamiento de la Giardiasis. Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado". *Rev Cub Farm* 2002; 36(2): 173-175.
20. WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964: *J Int Bioethique*; 2004. p. 124-129.

21. Ramírez Ramos A, Leey J, Mendoza D, Guerra J.. *Helicobacter pylori*. Epidemiología-diagnóstico-tratamiento. Consensos mundiales. Experiencia en el Perú. Diagnóstico 2003; 42 (1): 23-27.
22. P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report Gut, 56 (2007), pp. 772-781
23. W. Chey, B. Wong American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection Am J Gastroenterol, 102 (2007), pp. 1808-1825
24. F. Megraud *Helicobacter pylori* resistance, prevalence, importance and advances in testing Gut, 53 (2004), pp. 1374-1382
25. D.Y. Graham Efficient Identification and Evaluation of Effective *Helicobacter pylori* Therapies Clin Gastroenterol Hepatol, 7 (2009), pp. 145-148
26. Bocci V. Ozone A New Medical Drug. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2005. 295 p.
27. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. Br J Dermatol. 2005 Dec;153(6):1096-100.
28. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. Wound Repair Regen. 2011 Jan;19(1):107-15.
29. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). J Appl Microbiol. 2001 Feb;90(2):279-84.
30. Geweely N. Antifungal Activity of Ozonized Olive Oil (Oleozone). Int J Agri Biol. 2006;8(5):671-8.
31. Kim HS, Noh SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. J Korean Med Sci. 2009 Jun;24(3):368-74.
32. Zamora Z, Gonzalez R, Guanche D, et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. Inflamm Res. 2008 Jan;57(1):39-43.
33. Zamora Rodríguez ZB, Gonzalez Álvarez R, Guanche D, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. Mediators Inflamm. 2007; 2007:65873.
34. Silveira AM, Lopez HP, Siqueira JF, Jr., Macedo SB, Consolaro A. Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment. Braz Dent J. 2007;18(4):299-304.
35. WO2003085072 A1, Gomez Maritza Felisa Díaz, Rubí Wilfredo Félix Díaz, et al, Procedimiento para la obtención de aceites y grasas vegetales ozonizados y aplicación de estos productos con fines farmacéuticos y cosmetológicos. 2003.