****

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE MORÓN**

**XXXII FÓRUM NACIONAL DE ESTUDIANTES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS**

**VILLA CLARA 2023**

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA DE LAS PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS DEL OLEOZON® ORAL EN ESTOMATOLOGÍA**

**AUTOR:**

Amelia María Del Sol Rojas\*

**TUTOR:**

Dr. José Carlos Alvarez Hernández\*\*

\*Estudiante de Primer Año de Estomatología.

\*\*Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Profesor Asistente. Aspirante a Investigador.

**2023**

**Año 65 de la Revolución**

**RESUMEN**

**Introducción:** en la actualidad, el uso de los aceites ozonizados se impone como método farmacéutico en el tratamiento de diversas enfermedades; en este sentido el OLEOZON® Oral ha sido estudiado y aplicado en diferentes procesos infecciosos del complejo bucal evidenciando excelentes resultados. **Objetivo:** argumentar los sustentos teóricos que fundamenten la plausibilidad biológica de las propiedades antimicrobianas del OLEOZON® Oral en Estomatología. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de marzo y abril del 2023. La recolección de la información se efectuó en las bases de datos REDIB, SeCiMed, *Scopus*, *MedLine*, *SciELO* y *LILACS*, aplicando como motores de búsqueda *Semantic Scholar*, *BASE* y Google Académico. De los 86 artículos recuperados se seleccionaron 53 para el desarrollo de la investigación, según los criterios establecidos para su selección. **Conclusiones:** los aceites vegetales ozonizados presentan un efecto antibacteriano in vitro, y su uso en el tratamiento de diversas afecciones bucales ha evidenciado resultados favorables, premisas estas que justifican los efectos positivos atribuibles al OLEOZON® Oral; no obstante, se exhorta al desarrollo de investigaciones clínicas que justifiquen su efecto antimicrobiano en pacientes con enfermedades bucodentales y se relacionen, a su vez, con la evolución clínica de las mismas.

**Palabras clave:** Aceites de Plantas/farmacología/uso terapéutico; Antiinfecciosos; Enfermedades de la boca/microbiología/terapia; Medicina Oral; Ozono/ uso terapéutico; Ozonoterapia.

**INTRODUCCIÓN**

Según el diccionario de la Real Academia de la lengua española se define al ozono como un “estado alotrópico del oxígeno, que se forma de manera natural en la atmósfera por las descargas eléctricas producidas durante las tormentas; es muy oxidante y se utiliza, entre otros usos, como índice de contaminación atmosférica. (Símbolo O3)”. (1)

El ozono, es usado en medicina por tener la capacidad de estimular la producción de enzimas, promover la síntesis de proteínas intracelulares, favoreciendo la regeneración de órganos y tejidos. (2) Resulta conveniente destacar que, el ozono constituye un oxidante de elevado potencial, el cual reacciona con varias estructuras biológicas que son indispensables para la vida; sin embargo, hasta el momento no se han demostrado efectos citotóxicos; por el contrario, induce la migración de fibroblastos ayudando al proceso de cicatrización de heridas. (3,4)

La Medicina Natural y Tradicional (MNT) se emplea desde la antigüedad, y sus practicantes han contribuido inmensamente a la salud humana. Una de sus modalidades es la ozonoterapia, la cual adquiere una gran importancia por su uso en diferentes áreas médicas; cada vez hay más profesionales haciendo uso del ozono como complemento terapéutico para diversas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Se caracteriza por su alta efectividad, buena tolerancia, y con prácticamente ausencia de efectos colaterales. Su eficacia se debe al estrés oxidativo controlado y moderado, producido por las reacciones que genera con varios componentes biológicos. (5)

De acuerdo con los reportes de varias investigaciones, la ozonoterapia se caracteriza por la presencia de una serie de propiedades beneficiosas para los seres humanos, dentro de las que se encuentran: su acción bactericida, virucida y germicida; combate el estrés oxidativo a nivel celular, en tanto reduce la presencia de radicales libres y genera antioxidantes; posee un alto potencial inmunoestimulante manteniendo la actividad del sistema inmune; estimula la circulación sanguínea favoreciendo el transporte de oxígeno a través de los eritrocitos; y posee un alto poder como antinflamatorio y analgésico. (6-8) Tales propiedades, unido a los resultados de su aplicación, han motivado a investigar su acción terapéutica en diversos procesos sépticos locales e infecciones oftalmológicas (9), ginecológicas (10), dermatológicas (11), y parasitarias (12); además, recientemente se ha estudiado su papel en la terapia de la COVID-19. (13,14)

La integración de la MNT a la Estomatología reporta beneficios que contribuyen favorablemente a los tratamientos que dan solución a numerosos problemas de salud bucal. (15) En la actualidad, la ozonoterapia ha sido notablemente estudiada y aplicada con gran éxito en diferentes áreas de la estomatología (16,17), dentro de las que se encuentran: operatoria (18), cirugía (19), medicina oral (20,21), periodoncia (22-24), y endodoncia (25-27), por mencionar algunas.

La principal forma de aplicación del ozono en estomatología es la tópica, sobre la afección específica, aunque se emplea además mediante enjuagatorios, aerosoles, cremas y barniz para cavidades. Estos productos, al entrar en contacto con el cuerpo, trasmiten el ozono al organismo, para lo cual se utilizan como vehículos fundamentales el agua y el aceite. (28)

El OLEOZON® Oral es un medicamento desarrollado y producido por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) y registrado en Cuba por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED) en el tratamiento de la giardiasis intestinal, con acción farmacológica antiparasitaria; se distribuye en frascos de 30ML (cada ML contiene 20 gotas de hidroxihidroperóxidos de triglicéridos insaturados como oxígeno activo de 80-120 mg/ml) (29); además, la consistencia y reproducibilidad en los controles de calidad del producto fue demostrada según los resultados de Rodríguez et al. (30), en el 2022. El costo del OLEOZON® Oral es muy bajo, se considera uno de los medicamentos más económicos, el frasco de 30ML se vende a un precio de nueve pesos cubanos. (31)

Como refiere la literatura consultada, los aceites vegetales ozonizados presentan un efecto antibacteriano. La cavidad bucal constituye un reservorio de bacterias Gram positivas y negativas. Empíricamente, el OLEOZON® Oral ha sido estudiado en el tratamiento de diversas afecciones bucales evidenciando buenos resultados; sin embargo, investigaciones que evalúen el efecto antimicrobiano de este medicamento se han realizado solamente mediante diseños experimentales in vitro; por lo que se hace necesario el estudio de esta propiedad farmacológica del OLEOZON® Oral en gérmenes de la cavidad bucal que justifiquen su efecto en pacientes con enfermedades bucodentales. Por todo lo anterior, surge la motivación de realizar el presente artículo de revisión, con el objetivo de argumentar los sustentos teóricos que fundamenten la plausibilidad biológica de las propiedades antimicrobianas del OLEOZON® Oral.

**MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de marzo y abril del 2023. La recolección de la información se efectuó en las bases de datos REDIB, SeCiMed, *Scopus*, *MedLine*, *SciELO* y *LILACS*, aplicando como motores de búsqueda *Semantic Scholar*, *BASE* y Google Académico. En la estrategia de búsqueda se emplearon los términos disponibles en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECs) mediante el uso de operadores booleanos, dentro de los cuales figuran «Aceites de Plantas» OR «Aceite Vegetal» AND «Antiinfecciosos» OR «Agente antimicrobiano» OR «Germicida» AND «Bacterias Grampositivas» AND «Bacterias Gramnegativas» OR «Enfermedades de la boca» OR «Enfermedades bucales» AND «Infecciones por Bacterias Grampositivas» AND «Infecciones por Bacterias Gramnegativas» AND «Medicina Oral» OR «Estomatología» AND «Odontología» AND «Ozonización» AND «Ozono» AND «Ozonoterapia», y sus equivalentes en inglés «*Anti-Infective Agents*» AND «*Dentistry*» OR «*Gram-Negative Bacteria*» AND «G*ram-Negative Bacterial Infections*» AND «*Mouth Diseases*» AND «*Oral Medicine*» AND «*Ozonation*» AND «*Ozone*» AND «*Ozone Therapy*» AND «*Plant Oils*».

Para su utilización, las publicaciones encontradas se sometieron a los criterios de selección de los artículos, dentro de los cuales figuran, pertinencia con la temática del estudio: que describieran los beneficios de la ozonoterapia, con énfasis en las propiedades antimicrobianas de los aceites vegetales ozonizados; que abordaran las propiedades del OLEOZON® Oral y su utilidad en la Estomatología; ser metaanálisis, artículos originales, tesis, presentaciones de casos, artículos de revisión, cartas al editor y editoriales; y se excluyeron aquellas investigaciones publicadas previas al año 1989.

De los 86 artículos recuperados se seleccionaron 53 para el desarrollo de la investigación, presentando un 60,4 % de actualización con respecto a los últimos cinco años.

**DESARROLLO**

**Aceites Vegetales Ozonizados y sus propiedades antimicrobianas**

Los aceites vegetales ozonizados, se obtienen después de la oxidación generada por el ozono a los ácidos grasos y otras sustancias presentes en los aceites vegetales. (32) Durante la reacción del ozono con el ácido graso del aceite se forman lipoperóxidos, ozónidos aldehídos, cetonas y peróxidos. Este último es uno de los componentes formados más importantes, e incluye ozónidos, hidroperóxidos, peróxidos poliméricos y otros peróxidos orgánicos, además, se le atribuye su actividad biológica de los aceites vegetales ozonizados como el de girasol y el de oliva. (33)

Los ácidos grasos poli-insaturados son los más susceptibles a la oxidación durante el proceso. (34) El rendimiento de los productos de la ozonización depende de las condiciones de la reacción, como son: la temperatura, el generador de ozono, la concentración de ozono empleada y el tiempo de reacción. (34,35) Los aceites de oliva, sésamo, maní, coco, teobroma, girasol, soja y jojoba, son algunas de las materias primas que se han empleado para la realización de estos productos. (34) De la misma forma, en el mercado ya existe diversos productos como es el caso del OLEOZON® Oral y OLEOZON® Tópico desarrollados en Cuba a base de aceite de girasol (29,36); el Cocozone® elaborado en Inglaterra con aceite de coco (37); el Novox® elaborado en Italia con aceite de oliva extravirgen (38); y el Ozonil® producto de la India fabricado con diferentes concentraciones de aceite de sésamo, girasol, ricino y tuvarak (39); por mencionar algunos.

En cuanto a las propiedades antimicrobianas, Guala (40) destaca la efectividad de los aceites ozonizados en relación con el grado de sensibilidad de los diferentes microrganismos, siendo un grupo de ellos quienes presentan mayor sensibilidad ante la acción de dichos compuestos ozonizados, dentro de los cuales se pone de manifiesto las micobacterias y los cocos Gram positivos, por otra parte, se destacan dentro de los microorganismos con un menor grado de sensibilidad ante la acción del aceite ozonizado a los bacilos Gram negativos y aerobios esporulados los cuales presentan un alto grado de resistencia.

Un estudio realizado en Cuba, en el 2014, por Curtiellas (41) sobre aceites ozonizados, pone al relieve la efectividad de estos derivados del ozono ante la presencia de infecciones producidas por bacterias, virus y otros agentes patógenos, de ahí que estos compuestos químicos tienen la capacidad de modificar y alterar la ruta metabólica de los gérmenes patógenos ante la presencia de grupos peroxídicos de estos aceites. De manera particular, la autora señala las nuevas aplicaciones en estudio y las potencialidades que aún quedan por explorar para su uso en el control de las enfermedades infecciosas.

Según Martínez et al. (32), el mecanismo de acción regenerativo y antibacteriano de los aceites ozonizados están dados por la oxidación directa, en la cual actúa destruyendo la pared celular de las bacterias, así como la membrana interna de los microrganismos esporulados mediante la oxidación de sus componentes.

**Antecedentes de investigaciones previas sobre las propiedades antimicrobianas del OLEOZON® Oral.**

Según Pérez et al. (31), el Oleozón posee la propiedad de estimular determinados sistemas enzimáticos antioxidantes, lo cual se debe a una importante activación de reacciones oxígeno dependiente del metabolismo y del ciclo de Krebs y a una influencia directa sobre la función *redox* de la cadena respiratoria mitocondrial, con la formación de grandes cantidades de protones necesarios para restaurar la capacidad amortiguadora de los sistemas de defensa antioxidantes contra las especies reactivas del oxígeno, de ahí su propiedad de modulador de la respuesta inmune y del metabolismo tisular.

Se hace necesario enfatizar, como ya se ha mencionado, sobre la existencia de otro producto cubano, elaborado por el CNIC y avalado por el CECMED, con principio activo de aceite de girasol ozonizado, como es el caso del OLEOZON® Tópico, el cual contiene en su composición un equivalente de 8 a 12,8 gramos de hidroxihidroperóxidos de triglicéridos insaturados como oxígeno activo. Dicho medicamento está indicado en los tratamientos de epidermofitosis e impétigo, por su potente acción fungicida y antimicrobiana. (36)

Como resultado de las búsquedas realizadas se encontraron algunas investigaciones que hacían alusión a la actividad antibacteriana del OLEOZON® (marca registrada), no haciendo referencia al nombre original del producto; es válido aclarar que, independientemente de que ambos presentan el mismo principio activo a base de aceite de girasol ozonizado, son medicamentos con diferente forma farmacéutica, elementos estos que generan confusión en los lectores al no emplear los términos adecuados; además se reitera que, según las descripciones de ambos productos, certificados por el CECMED, solo presenta en sus indicaciones terapéuticas la acción antimicrobiana el OLEOZON® Tópico.

Por todo lo anterior, los autores de la presente revisión hacen un análisis detallado de los artículos recuperados, según los criterios para su selección establecidos, relacionados con el OLEOZON® Oral y que, además, abordaran dicha propiedad farmacológica, encontrando vacíos en el conocimiento del tema que motivan la necesidad de realizar esta investigación, lo que se fundamenta en lo siguiente:

En 1989 un grupo de investigadores del CENIC de Cuba, liderados por Contreras et al. (42), valoraron la posible sustitución del aceite de oliva por aceite de girasol en la actividad antimicrobiana del aceite ozonizado; para lograr lo anterior, fueron añadidos a los cultivos de la levadura *Candida tropicalis* 2,5ml de volumen de la cepa y 20L de aceite en cada uno de los casos, determinándose la afectación del crecimiento de esta levadura por microcalorimetría. Se percibió, en ambos aceites, una disminución del crecimiento máximo a medida que se incrementaba el índice de peróxido, siendo más notorio este resultado en los casos donde se utilizó el aceite de girasol. De los resultados obtenidos, se pudo afirmar por los autores que, el aceite de girasol ozonizado posee un efecto inhibitorio superior que el aceite de oliva ozonizado.

Lezcano et al. (43) (Cuba, 1996) estudiaron la actividad antibacteriana in vitro del aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) tipos A y B, frente a algunas especies bacterianas de importancia clínica, mediante la determinación de concentraciones mínimas inhibitorias con diferente índice de peróxido. En dicho artículo se determinaron las propiedades antibacterianas del producto ante las bacterias pertenecientes a los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y *Escherichia*; con concentraciones mínimas inhibitorias que varían desde 0,3 hasta 4,8 mg/ml para todos los índices de peróxidos sujetos a estudio. De igual forma, los autores recomiendan realizar estudios de dosis media efectiva, lo que permitirá, según el tipo de infección, definir las formulaciones más ventajosas que proporcionen la mayor efectividad con el máximo de inocuidad del tratamiento.

Sechi et al. (44) (Italia, 2001) realizaron una investigación con el objetivo de evaluar el efecto antimicrobiano in vitro del aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) sobre las especies bacterianas propias de los géneros Mycobacteria, Staphylococcus, *Streptococcus, Enterococcus, Pseudomonas* y *Escherichia*. El aceite de girasol fue ozonizado en el Centro de Investigaciones del Ozono de Cuba, las concentraciones del aceite utilizadas fluctuaron entre 1,18 a 19 mg/ml. Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitoria (CMI) por el método de dilución en agar. Como resultados del estudio se observó que, el OLEOZON mostró actividad antimicrobiana frente a todas las cepas analizadas, con una CMI que oscila entre 1,18 y 9,5 mg/ml. Los autores de este estudio exhortan al desarrollo de nuevas investigaciones que comparen las propiedades de este producto con otros agentes antimicrobianos.

Curtiellas et al. (45) (Cuba, 2005) hicieron una caracterización de la actividad in vitro del aceite de girasol ozonizado (OLEOZON®) utilizando especies bacterianas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Para obtener una emulsión estable entre el aceite y el medio de cultivo se empleó *Tween* 80 y buffer fosfato, con posterior aplicación de ultrasonido por 15 minutos; además se establecieron las CMI y CMB. La realización del estudio cinético de inactivación, utilizando una concentración del OLEOZON® de 89 mg/mL, permitió determinar diferenciaciones en la concentración de los grupos sulfidrilos totales; por otra parte, los valores de las CMI y CMB para el *Staphylococcus aureus* fueron de 2,3 mg/mL y 2,8 mg/mL respectivamente, mientras que para *Pseudomonas aeruginosa* fue de4,8 mg/mL y 29,6 mg/mL en el mismo orden, siendo estos resultados inferiores en los casos del *S. aureus*. Por todo lo anterior, los autores concluyeron que, el OLEOZON® constituye un agente antimicrobiano eficaz frente a las bacterias estudiadas.

En la investigación realizada en el 2006 por Fernández et al. (46), en el Laboratorio de Microbiología del Centro de Investigaciones del Ozono de Cuba, se evaluó la influencia que exhiben algunos factores, como el pH, la concentración del OLEOZON® como agente antimicrobiano, y el tiempo de contacto sobre *Streptococcus mutans*. Para el desarrollo del experimento in vitro, se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias; y se logró demostrar que la actividad del OLEOZON®, no se modificaba de forma significativa con las variaciones de pH estudiadas, no obstante, se observó un leve descenso de la cantidad de microorganismos a pH sutilmente ácido, la cual fue superior al 99,9 % de la cifra inicial del microorganismo. Además, se estudiaron las concentraciones del medicamento de 89, 178, y 285 mg/mL; siendo esta última la de mayor efectividad; por lo que los autores concluyen que el OLEOZON® resultó ser un producto eficaz en el tratamiento de las infecciones inducidas por *Streptococcus mutans*.

En un estudio in vitro desarrollado por Díaz et al. (47) (2006) entre el Departamento de Sustancias Ozonizadas del Centro Nacional de Investigaciones del Ozono de Cuba y el Instituto de la Grasa de Sevilla, España, compararon química y microbiológicamente los aceites de oliva y girasol ozonizados, los cuales se introdujeron en un reactor con gas ozono burbujeante en un baño de agua a 25oC de temperatura, empleando 80ml del aceite. Se utilizaron las cepas de *Staphylococcus* *aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis*, sobre las cuales se determinaron los CMI Y CMB por métodos de dilución en agar y macrodilución. Se observaron valores de peroxidación y acidez en ambos aceites, pero fueron más altos en el aceite de girasol ozonizado. El índice de yodo fue cero en el aceite de oliva ozonizado mientras que en el aceite de girasol ozonizado fue 8,8 g de yodo por 100 g. Se concluyó que, los aceites de oliva y de girasol ozonizados tienen propiedades similares en cuanto a la actividad antimicrobiana contra las bacterias estudiadas, exceptuando a *Pseudomona aeruginosa*, donde el aceite de girasol a bajo valor de peróxido tuvo una mejor actividad antimicrobiana, mientras que el aceite de oliva ozonizado fue mejor a alto índice de peróxido.

Curtiellas et al. (48) (Cuba, 2008) desarrollaron un estudio in vitro con la finalidad de evaluar el efecto del OLEOZON® sobre la cepa *Staphylococcus aureus*, en cuanto a la viabilidad, la permeabilidad de la membrana plasmática y posibles variaciones de su ultraestructura. Durante la realización del experimento se elaboró una emulsión utilizando OLEOZON® (a una concentración de 89 mg/ml), Tween 80 y disolución estabilizadora de fosfato de sodio (0,01 mol/L a un pH de 7,5). Se realizaron estudios de viabilidad y permeabilidad a los 1, 3, 10 y 30 minutos de exposición, además de exámenes por Microscopia Electrónica de Transmisión durante 30 min y 24 h para evaluar los posibles cambios ultraestructurales. La evaluación de la susceptibilidad se efectuó según el método de tiempo de muerte mediante la preparación de 2ml del inóculo con 2ml de OLEOZON®, posterior a esto, se procedió al centrifugado de las muestras. Los resultados obtenidos revelaron un descenso de la viabilidad superior al 90 % desde el primer minuto de contacto, modificando la permeabilidad de la membrana plasmática de la bacteria; estos elementos permitieron concluir que, este medicamento alteró la ultraestructura de las células de *Staphylococcus aureus*, al provocar la reducción del contenido citoplasmático, aunque no afectó la integridad de la envoltura celular bacteriana.

Una investigación realizada por Ledea et al. (49) (Cuba, 2010), manifiesta que, el principal mecanismo de acción del OLEOZON® contra las bacterias estuvo relacionado con el ataque oxidante de los compuestos peroxídicos a las membranas de los microorganismos. Para arribar a esta conclusión, separaron la fracción polar del OLEOZON® por una columna de silicagel y, analizaron sus componentes mediante el uso de cromatografía de capa delgada y líquida de alta resolución por exclusión molecular. Se utilizaron las cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en la evaluación de la actividad in vitro del OLEOZON® y su fracción polar, a través de la CMI y mínima bactericida (CMB). La determinación de la CMI se realizó adicionando concentraciones de 19 a 1,18 mg/mL del aceite ozonizado; por otro lado, para establecer la CMB se utilizó el método de macrodilución agregando concentraciones del aceite entre 89 mg/mL y 11,1 mg/mL para *Pseudomonas aeruginosa* y 22,2 mg/mL a 0,7 mg/mL para *Staphylococcus aureus*.

En 2022, Hakim et al. (50), frente a un grupo de investigadores del CNIC de Cuba, realizaron un estudio in vitro con el objetivo de caracterizar el proceso de ozonización de los aceites de oliva y girasol, las principales caracteristicas químico-fisicas obtenidas y evaluar su capacidad germicida a diferentes valores de Índice de Peróxidos. Ambos aceites fueron ozonizados en una columna de burbujeo estableciendo en todos los casos la misma velocidad superficial del gas. Los tiempos de reacción de aproximadamente de dos horas y media para IP de 700 a 800 y de cuatro horas para el intervalo de 1500 a 1900. El producto final se evaluó en términos de índice de peróxido, índice de acidez, viscosidad y CMI por la técnica de difusión de agar. Se determinó la actividad antimicrobiana de los aceites de girasol y oliva ozonizados a diferentes IP frente a la cepa de levadura *Candida albicans*, así como frente a las bacterias *Staphylococcus aureus*, y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Se compararon los resultados tanto químico-físicos como microbiológicos de ambos aceites con respecto a las dosis de ozono aplicadas, considerando la composición química de cada uno de ellos. Las mayores diferencias se reportan en el intervalo de IP de 1500 a 1900 mmoleq/kg. Los aceites de girasol y oliva ozonizados en el intervalo de 700 a 800, mostraron efecto antimicrobiano similar frente a bacterias, mientras que frente a la levadura el valor de la CMI resultó menor para el aceite de girasol ozonizado, en el caso de estos aceites ozonizados con altos valores de IP, el aceite de girasol demostró una actividad antimicrobiana mayor.

Ahora bien, después de un análisis detallado de los antecedentes mencionados con anterioridad, se está en condiciones de abordar, en cada uno de los casos, las particularidades del producto que utilizan y su posible vinculación con el OLEOZON® Oral.

Dentro de los antecedentes nacionales, como ya se ha descrito, se encuentran las investigaciones de Contreras et al. (42), Lezcano et al. (43), Sechi et al. (44), Curtiellas et al. (45,48), Fernández et al. (46), Díaz et al. (47), Ledea et al. (49), y Hakim et al. (50), en las cuales no se especifica el producto que utilizan, ya sea OLEOZON® Tópico u OLEOZON® Oral, además, se hace necesario mencionar que, las fechas de inscripción de ambos medicamentos por el CECMED datan del 12 de mayo de 1999 para el primero y 30 de agosto de 2004 en el segundo.

También fue identificado en los artículos de Contreras et al. (42), Lezcano et al. (43), Sechi et al. (44), Fernández et al. (46), Díaz et al. (47), Ledea et al. (49), y Hakim et al. (50), que las concentraciones del producto que utilizan no se corresponden con las descripciones del CECMED.

Por otro lado, en los dos estudios realizados por Curtiellas et al. (45,48), independientemente de que utilizan concentraciones de 89 mg/ml, en el frasco que se comercializa es imposible medir la fortaleza con tal exactitud, además de lo anterior, preparan una emulsión utilizando OLEOZON®, Tween 80 y disolución estabilizadora de fosfato de sodio, por lo que el medicamento no se aplica en su forma natural. Otro aspecto a tratar es que, para evaluar la susceptibilidad de la bacteria preparan 2ml del aceite ozonizado, y según las descripciones del producto por el CECMED, como se ha abordado con antelación, cada ml (20 gotas) contiene una fortaleza equivalente a 80-120 mg/ml de hidroxihidroperóxidos de triglicéridos insaturados como oxígeno activo, por lo que el autor considera que, estos elementos causan confusión al lector, debido a que no se esclarecen los principios farmacocinéticos del medicamento. Algo similar ocurre en la investigación de Fernández et al. (42), lo que, a diferencia de las anteriores, este autor utiliza concentraciones superiores a las presentes en las indicaciones del producto.

A nivel internacional resaltan los estudios comparativos de Godínez et al. (34) y Guala (40), ya mencionados, los cuales evaluaron el efecto antimicrobiano del aceite de girasol ozonizado frente a las bacterias *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus mutans*, obteniendo halos de inhibición superiores en los casos donde se empleó este aceite, evidenciando, de esta forma, los resultados satisfactorios en sus respectivas investigaciones. Sobre estos dos estudios, mencionar que, con respecto a Godínez et al (34) no describe en los métodos la formulación del OLEOZON® que utilizan, y Guala (40) elabora su propio aceite de girasol ozonizado en una empresa especialista en ozono del Ecuador, por lo que no guardan vínculo alguno con el producto cubano.

Con relación a lo anterior, Montero et al. (51) (Ecuador, 2017) y Nuñez et al. (52) (Perú, 2021), utilizan el aceite ozonizado de semilla de *Helianthus annuus* elaborado con los parámetros de laboratorio propios en cada uno de sus respectivos países, por lo que tampoco se corresponde con el OLEOZON® Oral.

En otro sentido, Li et al. (53) (Perú, 2019), empelan el OLEOZÓN® Tópico, producto cubano desarrollado por el CNIC y certificado por el CECMED, es válido repetir que, de los dos medicamentos con principio activo de aceite de girasol ozonizado este es el único que presenta acción antimicrobiana en sus indicaciones.

Por todo lo anterior se deduce que, independientemente de estar demostrada, en los antecedentes antes mencionados, la acción antimicrobiana in vitro de los aceites de origen vegetal y por ende del aceite de girasol ozonizado, no se encontraron investigaciones, según la bibliografía consultada, que aborden dicha propiedad farmacológica atribuible al OLEOZON® Oral, por lo que se necesita profundizar en el estudio del tema mediante la realización de investigaciones clínicas que permitan establecer la plausibilidad biológica de las propiedades antimicrobianas de este producto cubano.

**CONCLUSIONES**

Los aceites vegetales ozonizados presentan un efecto antibacteriano in vitro, y su uso en el tratamiento de diversas afecciones bucales ha evidenciado resultados favorables, premisas estas que justifican los resultados positivos atribuibles al OLEOZON® Oral; no obstante, se exhorta al desarrollo de investigaciones clínicas que justifiquen su efecto antimicrobiano en pacientes con enfermedades bucodentales y se relacionen, a su vez, con la evolución clínica de las mismas.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1.- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española, 23.a ed. [Internet] 2023 [consultado: 17 Mar 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/ozono?m=form>

2.- Alpan AL, Bakar O. Ozone in Dentistry [Internet]. Ozone in Nature and Practice. InTech; 2018. [citado: 17 Mar 2023]: [aprox. 78p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75829>.

3.- Guzzon R, Nardin T, Micheletti O, Nicolini G, Larcher R. Antimicrobial activity of ozone. Effectiveness against the main wine spoilage microorganisms and evaluation of impact on simple phenols in wine. Aust. J. Grape Wine Res. [Internet]. 2013 [citado: 17 Mar 2023]; 19(2): 180-188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ajgw.12018>

4.- Silva V, Peirone C, Amaral JS, Capita R, Alonso-Calleja C, Marques-Magallanes JA, et. al. High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers. Molecules [Internet] 2020 [citado: 17 Mar 2023]; 25(16):3601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25163601>

5.- Baeza Noci J, Cabo Soler JR. Revisión WFOT sobre ozonoterapia basada en evidencias. [Internet] Bolonia: World Federation of Ozone Therapy; 2015 [citado: 17 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/WFOT-OZONE2015-ESP.pdf>

6.- Borroto-Rodríguez V. Manual de ozonoterapia para médicos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas [Internet] 2021 [citado: 29 Mar 2023]: 193p. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_ozonoterapia_medicos/manual_medicos.pdf>

7.- Lagos-Gutiérrez FB, Peña-Sandrea K, Salas-Márquez AD. Efectividad de la ozonoterapia en odontología. Una revisión sistemática. Rev Venez Invest Odont IADR. [Internet] 2019 [citado 26 Mar 2023];7(2):37-70. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/view/14189>

8.- Fernández Sánchez B, Radovic SBE. Aplicaciones de la ozonoterapia en la odontología. [Tesis]. Santiago de Chile: Universidad Finis Terrae; 2018. [citado 17 Mar 2023]: [aprox. 53p.]. Disponible en: <http://repositorio.uft.cl/bitstream/handle/20.500.12254/794/FernandezRadovic%202018.pdf>

9.- Duperet Carvajal D, Hernández Silva JR, Escobar Yéndez NV, Ruiz Miranda M, Pérez Pérez M, Audivert Hung Y. Efectividad de la aplicación local de ozono en la úlcera corneal grave de etiología bacteriana. Rev Cubana MNT [Internet]. 2022 [citado 29 Mar 2023]; 5(2022): e249. Disponible en: <https://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/249/147>

10.- Urgellés Carreras S, Aguilar Aleaga L, Reyes Guerrero E, Álvarez Fiallo M. Uso de Ozonoterapia en las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda, etapa III. Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología. [Internet]. 2019 [citado 29 Mar 2023]; 45(3): e480. Disponible en: <https://revginecoobtetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/480>

11.- González Gorrín M, Eid Aoun Ortiz SM, O´Farril Hastie V, Tamayo Martínez B. Eficacia de la ozonoterapia en pacientes con psoriasis. Rev Folia Dermatológica Cubana. [Internet]. 2022 [citado 29 Mar 2023]; 16(1): e305. Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/305/327>

12.- González Gámez S. Efectividad del Oleozon® por vía oral en pacientes con giardiasis. MEDISAN. [Internet]. 2015 [citado 29 Mar 2023]; 19(8): 955-961. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/336>

13.- Magariño Abreus LdelR, Bermúdez Fuentes PM, Rivero Morey RJ, Padilla Gómez EM. Uso de la ozonoterapia en el tratamiento de la COVID-19. Rev Cubana de MNT. [Internet]. 2022 [citado 29 Mar 2023]; 5(2022): e203. Disponible en: <https://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/203/141>

14.- Aballi Morales D, Morales Martínez M. Ozonoterapia rectal en pacientes persistentes con COVID-19 en el Hospital “Julio Díaz González”. Rev Cubana MNT. [Internet]. 2021 [citado 29 Mar 2023]; 4(2021): e206. Disponible en: <https://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/206/127>

15.- Guillaume-Ramírez V, Ortiz-Gómez M, Alvarez-Artímez I, Marín-Quintero M. Aplicación de la Medicina Natural y Tradicional y dificultades para su uso en Estomatología. Rev Cubana Estomatología [Internet] 2017 [citado 29 Mar 2023]; 54(2): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/1211>

16.- Lagos-Gutiérrez FB, Peña-Sandrea K, Salas-Márquez AD. Efectividad de la ozonoterapia en odontología. Una revisión sistemática. Rev Venez Invest Odont IADR. [Internet] 2019 [citado 26 Mar 2023];7(2):37-70. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/view/14189>

17.- Fernández Sánchez B, Radovic SBE. Aplicaciones de la ozonoterapia en la odontología. [Tesis]. Santiago de Chile: Universidad Finis Terrae; 2018. [citado 17 Mar 2023]: [aprox. 53p.]. Disponible en: <http://repositorio.uft.cl/bitstream/handle/20.500.12254/794/FernandezRadovic%202018.pdf>

18.- Lena K, Marianne K. Ozone Treatment on Dentin Hypersensitivity Surfaces– A Pilot Study. Open Dent J. [Internet] 2017 [citado 26 Mar 2023]; 11: 65-70. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1874210601711010065>

19.- Chi-Ribas JC, López-Verdecia C, Arias-Tornés A, Jardón-Caballero J, Oliveros-Roldán S. Aumento de la cicatrización alveolar posexodoncia con la aplicación de Oleozón tópico. UNIMED. [Internet] 2019. [citado 29 Mar 2023]; 1(1):6-16. Disponible en: <http://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/view/2>

20.- Díaz-Couso Y. Efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de enfermedades bucales en pacientes de un área de salud. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2020 [citado 29 Mar 2023]; 45(5): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2165>

21.- Ayala Baez S, Báez Matos CL, Reyes Romagosa DE. Efectividad del oleozon® en el tratamiento de la estomatitis subprótesis con candidiasis asociada. CCM [Internet] 2019 [citado 23 Mar 2023]; 23(3): [aprox. 13p]. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2896>

22.- Leal-Rodríguez MI, Leyva-Céspedes N, Zamora-Guevara N. Efectividad del oleozón en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. MEDICIEGO. [Internet] 2019 [citado 23 Mar 2023]; 25(3): [aprox. 9p]. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1184>

23.- Hernández-Rodríguez M, Hernández-Argüelles Y, Rodríguez-Chaviano Y, Corrales-Álvarez M, Tejeda Rodríguez YE. Efectividad de la ozonoterapia en pacientes con enfermedad periodontal inflamatoria crónica. Gac Med Est [Internet]. 2020 [citado 23 Mar 2023]; 1(3):209-219. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/50>

24.- Soler Otero JA, Cadena Otero D, Rodríguez Martínez M, Santisteban Sánchez HN, Brizuela Labrada O. Aplicación del aceite de girasol ozonizado en pacientes afectados con gingivitis crónica fibroedematosa. Multimed. [Internet] 2020 [citado 23 Mar 2023]; 24(3): 645-658. Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1958>

25.- Alvarez Hernández JC, Morales Cabrera M, García Novoa S, Fernández González OL. Oleozón oral como alternativa de tratamiento en la discromia de dientes permanentes unirradiculares desvitalizados. Cuba Salud 2022. [Internet] 2022 [citado 23 Mar 2023]: [aprox. 9p]. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/2028/1172>

26.- Díaz del Mazo L, Ortiz-Andrial A, Ferrer-González S, Vicente-Botta B, Perdomo-Estrada C. Efectividad del Oleozón® en el tratamiento de pacientes con discromía dental. MEDISAN [Internet]. 2018 [citado 26 Mar 2023]; 22(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1897>

27.- Martin-Céspedes M, Díaz-Couso Y. Efectividad del oleozón en el tratamiento de la discromía dental endógena en pacientes mayores de 12 años. Opuntia Brava [Internet] 2021 [citado 29 Mar 2023]; 13(3): 139-48. Disponible en: <http://opuntiabrava.ult.edu.cu/index.php/opuntiabrava/article/view/1165>

28.- Bravo Rodríguez MM, Espinosa Tejeda N. Tratamiento pulpo radicular con ozono en pacientes con absceso alveolar agudo. Sancti Spíritus. 2014. Gac méd espirit [Internet]. 2017 [citado 31 Mar 2023];19(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/559>

29.- Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Oleozón® Oral. Cuba: CECMED. [Internet] 2023 [citado 17 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/file/5599/download?token=OD54PHcC>

30.- Rodríguez Zuñiga W, Mosquera Sierra JJ. Demostración de la consistencia del proceso de fabricación de OLEOZON® Oral mediante la revisión de la calidad del producto. Rev. CENIC Cienc. Quím. [Internet]. 2022 [citado: 17 Mar 2023]; 53(2): 260-264. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevQuim/article/view/3756/3185>

31.- Pérez González HL, Martínez Abreu J. Oleozón en Estomatología como sustituto de importaciones para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 [citado: 17 Mar 2023];41(2): 319-322. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3292/4294>

32.- Martínez Sánchez G, *Re L, Pérez-Davison G, Horwat Delaporte R*. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados: actualización. Ozone Therapy Global Journal. [Internet] 2012 [citado 31 Mar 2023]; 2(1): [aprox. 0p.]. Disponible en: <http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/18>

33.- Huet C. Métodos analíticos para la determinación de antioxidantes en muestras biológicas [Tesis]. Universidad Complutense de Madrid. Universidad Complutense. [Internet]. 2017. [citado 23 Mar 2023]: [aprox. 47p.]. Disponible en: [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA DEL CARMEN REGUILLO MUÑOZ.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20DEL%20CARMEN%20REGUILLO%20MUÑOZ.pdf)

34.- Godínez-Oviedo A, Zamora-Rodríguez Z, Martínez-Juárez V, Fleitas-González E, Hernández-Rosado A, Peña-Jiménez F. Evaluación del efecto antibacterial del aceite de oliva ozonizado contra Listeria monocytogenes. Abanico Veterinario [Internet]. 2017 [citado 17 Mar 2023]; 7(1):36-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2017.71.3>

35.- Rodríguez de Almeida NR, Beatriz A, Micheletti AC, de Arruda EJ. Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: A review. Orbital-The Electronic Journal of Chemistry. [Internet]. 2013 [citado 17 Mar 2023]; 4(4):313- 26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17807/orbital.v4i4.467>

36.- Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Oleozón® Tópico. Cuba: CECMED. [Internet] 2023 [citado 17 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/file/5598/download?token=O_eF7wmj>

37.- Enjarlis E, Handayani S, Anwar Y. Synthesis and characterization of Cocozone Oil as skin care ingredient. International Journal of Engineering & Technology [Internet]. 2018 [citado 17 Mar 2023]; 7(3.32): 146-149p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14419/ijet.v7i3.32.18415>

38.- Montevecchi M, Dorigo A, Cricca M, Checchi L. Comparison of the antibacterial activity of an ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. A disk diffusion test. New Microbiol [Internet]. 2013 [citado 17 Mar 2023]; 36(3):289-302. Disponible en: <https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2013/3/289.pdf>

39.- Indurkar MS, y Verma R. Effect of ozonated oil and chlorhexidine gel on plaque induced gingivitis: A randomized control clinical trial. J Indian Soc Periodontology [Internet]. 2016 [citado 17 Mar 2023]; 20(1):32-5. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0972-124x.170806>

40.- Guala Montaguano JM. Evaluación comparativa del aceite de girasol ozonizado a diferentes concentraciones frente a la clorhexidina al 0,12% y 0,2%, sobre cultivos de Streptococcus mutans: Estudio In Vitro [Tesis]. Universidad Central de Ecuador: Facultad de Odontología. [Internet] 2018 [citado 17 Mar 2023]: [aprox. 89p.] Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16762>

41.- Curtiellas Piñol V. Los aceites ozonizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Enf Infec Microbiol [Internet]. 2014 [citado 17 Mar 2023]; 34(2):64-68. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2014/ei142e.pdf>

42.- Contreras OR, Gómez II, Fernández S, Holerio J, Roura g, Eng L. Efecto de la sustitución del aceite de oliva por aceite de girasol en la actividad antimicrobiana del aceite ozonizado. Revista CENIC Cienc. Quím [Internet]. 1989. [citado: 17 Mar 2023]; 20 (1-2-3): 121-124. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevQuim/article/view/1755/1394>

43.- Lezcano I, N. Núñez, M. Gutiérrez, J. Molerio, M. G. Regüeiferos y W. Díaz. Actividad in vitro del aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) frente a diferentes especies bacterianas. Revista CENIC Cienc. Biológ. [Internet]. 1996 [citado: 17 Mar 2023]; 27(1-2-3): 46-49. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/2953/2440>

44.- Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, DupreÁ I, Pinna A, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozon). Journal of Applied Microbiology [Internet]. 2001 [citado: 29 Mar 2023]; 90(2): 279-284. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01235.x>

45.- Curtiellas, V.; Gómez, M.; Ledea, O.; Fernández, I.; Sánchez, E. Actividad antimicrobiana del OLEOZON® sobre Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa Revista CENIC. Cienc. Biológ. [Internet]. 2005 [citado: 17 Mar 2023]; 36: [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220525021.pdf>

46.- Fernández Torres I, Curtiellas Piñol V, Sánchez Urrutia E. Actividad antimicrobiana in vitro del aceite de girasol ozonizado sobre Streptococcus mutans. Rev CENIC Cienc. Biológ. [Internet]. 2006 [citado: 17 Mar 2023];37(2):101-104. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/1109/867>

47.- Díaz MF, Hernández R, Martínez G, Vidal G, Gómez M, Fernández H, et al. Comparative Study of Ozonized Olive Oil and Ozonized Sunflower Oil. J. Braz. Chem. Soc. [Internet]. 2006 [citado: 23 Mar 2023]; 17(2): 403-407. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532006000200026>

48.- Curtiellas V, Ledea O, Rodríguez S, Ancheta O, Echevarría M, Sánchez E, et al. El OLEOZON® sobre la viabilidad, la permeabilidad celular y la ultraestructura de Staphylococcus aureus. Revista CENIC Cienc. Biológ. [Internet]. 2008 [citado: 17 Mar 2023]; 39(2): 128-131. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/678/557>

49.- Ledea Lozano OE.; Curtiellas Piñol V; Moleiro Mirabal J; Garcés Mancheño R; Díaz Gómez MF; Martínez-Force E; Hernández Castro C; Fernández Torres I. Evidencias del mecanismo oxidante en la actividad antibacteriana del aceite de girasol ozonizado. Revista CENIC. Cienc. Quím. [Internet]. 2010 [citado: 17 Mar 2023]; 41: [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1816/181620500042.pdf>

50.- Hakim-Rodríguez D, Guerra-Collazo G, Cordero-Hernández ME, Cabrera-Pérez C, Veliz-Lorenzo E, Fernández García LA, et al. Obtención y caracterización de aceite de girasol y oliva ozonizados. Rev. CENIC Cienc. Quím [Internet]. 2022 [citado: 04 Abr 2023]; 53 (2): 364-377. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/index.php/RevQuim/article/view/3880/3305>

51.- [Montero M](https://repositorio.uta.edu.ec/browse?type=author&value=Montero%2C+Mayra), [Moposita Yanza DA](https://repositorio.uta.edu.ec/browse?type=author&value=Moposita+Yanza%2C+Daniel+Alejandro). Efecto antimicrobiano del aceite de girasol (Helianthus annuus) ozonizado en cepas bacterianas Gram Positivas y Gram Negativas. [Tesis]. Universidad Técnica de Ambato: Facultad de Ciencias Agropecuarias; Ecuador, 2017. [Internet]. 2018 [citado: 29 Mar 2023]: [aprox. 55p.]. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/27095>

52.- Nuñez Tafur M, Requejo Paz D, Calle Vilca MA. Efecto antibacteriano del aceite ozonizado de semilla de helianthus annuus (girasol) frente a fusobacterium nucleatum y enterococcus faecalis [Tesis]. Universidad Privada De Huancayo “Franklin Roosevelt” [Internet]. 2021 [citado: 29 Mar 2023]: [aprox. 63p.]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.14140/524>

53.- Li Pereira CP, Lozano Zanelly G. Actividad antibacteriana de un aceite ozonizado de girasol en Porphyromonas gingivalis agente causal de la enfermedad periodontal, 2019 [Tesis]. Universidad Nacional Federico Villarreal: Escuela Universitaria de Posgrado. [Internet] 2020 [citado: 29 Mar 2023]: [aprox. 104p.]. Disponible en: <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/3997>