

EFICACIA DEL USO DE LOS ACEITES OZONIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA *TINEA PEDIS*

EFFICACY OF THE USE OF OZONIZED OILS IN THE *TINEA PEDIS* TREATMENT

Yanay Fernández Domínguez^a (0009-0005-7971-2346)
Evelyn Anie González Pla^a (0000-0002-8461-3407)
Yenney Reyes Núñez^a (0000-0001-7784-0268)
Johann Perdomo Delgado^b (0000-0002-02078448)
Julio César Fernández Travieso^a (0000-0001-8144-4129)

^a Centro de Investigaciones Científicas CNIC. La Habana. Cuba.

^b Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.

^{a,*} yanay.fernandez@cnic.cu

Recibido: 21 de mayo de 2024;

Aceptado: 10 de diciembre de 2024;

RESUMEN

Introducción: Las dermatomicosis constituyen infecciones con una alta prevalencia a nivel mundial, representando la de más incidencia reportada la *tinea pedis*. El tratamiento puede ser local o sistémico, usándose frecuentemente los imidazoles (Ketoconazol), los tiocarbamatos (Terbinafina) y aceites ozonizados. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión en la literatura científica publicada en Bases de Datos Internacionales de los artículos relacionados con la eficacia del uso de aceites ozonizados en la *tinea pedis*. **Método:** Para la búsqueda se usaron las palabras: aceite ozonizado, *tinea pedis* y epidermofitosis, siendo usadas de modo indistinto. Se seleccionaron aquellas publicaciones (independientemente del país, idioma o período de publicación) en las bases de datos internacionales que tuvieron revisión por pares, que pudieran ser obtenidas en formato completo para favorecer su calidad metodológica. Se utilizó a Google académico como motor de búsqueda, realizándose búsquedas específicas en PubMed, Scielo, Scopus y Redalyc. El proceso se realizó entre febrero-marzo del 2024. **Resultados:** Se seleccionaron trece artículos, de ellos once relacionados con el aceite de girasol ozonizado, nueve relacionados con resultados de estudios clínicos, dos revisiones y un estudio pre-clínico. **Conclusiones:** Como resultado de la revisión de informes de estudios preclínicos y clínicos se ha determinado que los aceites ozonizados resultan eficaces en el tratamiento de la *tiña pedis*. El tiempo óptimo de tratamiento es de seis semanas con dos aplicaciones por día, siendo comparable con el ketoconazol y la terbinafina. La aplicación de estos productos ha resultado segura y bien tolerada.

Palabras clave: *tinea pedis*, epidermofitosis, aceite de girasol ozonizado.

ABSTRACT

Introduction: Dermatomycoses are infections with a high prevalence worldwide, represent of the highest incidence reported the *tinea pedis*. Treatment can be topical or systemic using creams, lotions, such as imidazoles (Ketoconazole) and thiocarbamates (Terbinafine). **Objective:** The objective of this work was to carry out a review of the scientific literature published in International Databases of articles related to the effectiveness of the use of ozonated oils in *tinea pedis*. **Method:** For the search, the words were used: ozonated oil, *tinea pedis* and epidermophytosis, being used interchangeably. Those publications were selected (regardless of the country, language or period of publication) in international databases, which could be obtained in complete format to favor their methodological quality. Google academic was used as a search engine, carrying out specific searches in PubMed, Scielo, Scopus and Redalyc. The process was carried out between February-March 2024. **Results:** Thirteen articles were selected, of which eleven related to ozonated sunflower oil, nine related to results of clinical studies, two reviews and one preclinical study. **Conclusions:** As a result of the review of reports from preclinical and clinical studies, it has been determined that ozonated oils are effective in the treatment of *tinea pedis*. The optimal treatment time is six weeks with two applications per day, being comparable with ketoconazole and terbinafine. The application of these products has been safe and well tolerated.

Keywords: *tinea pedis*, epidermophytosis, ozonated sunflower oil.

INTRODUCCIÓN

Las dermatofitosis superficiales constituyen infecciones con una alta prevalencia a nivel mundial, su diagnóstico es clínico y confirmativo con exámenes de laboratorio. Varios estudios reportan una mayor incidencia de la *tinea pedis* seguida de la *tinea corporis*. La tinea pedis es también llamada epidermofitosis de los pies (Aaron, 2023). Su tratamiento por vía tópica es muy efectivo con productos como los imidazoles (ketoconazol) y los tiocarbamatos (terbinafina) (Coheña, 2020). El uso eficaz del ketoconazol para el tratamiento de esta afección data de los años 90 y aún se usa con frecuencia (Boy et al., 2020). El Ketoconazol pertenece al grupo de los azoles, los cuales son fármacos que inhiben la enzima 14 α -esteroidemetilasa, impidiendo la unión de ergosterol; esto altera la estructura y función de la pared celular fúngica. En 1991 su uso se restringió a la vía tópica, siendo indicado en las micosis superficiales, pero sigue siendo utilizado en la actualidad (Nocua-Báez et al., 2020). Este antifúngico cuando se suministra en forma tópica, tiene un rápido comienzo de acción y es efectiva en tratamientos cortos, es un compuesto lipofílico por lo que se distribuye bien por todos los tejidos, acumulándose en tejido graso y fijándose de forma importante al estrato córneo de piel, pelo y uñas. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos inactivos se eliminan por vía renal. Vía tópica penetra bien en las capas queratinizadas. Debido a que cuando se aplican de manera tópica la absorción del fármaco es nula, no produce interacciones medicamentosas. Está contraindicada su aplicación en pacientes con alergia al ketoconazol, así como a los diferentes azoles (Nenoff et al., 2014).

Por su parte, la terbinafina es un agente antifúngico alilamina activo por vía oral y tópica con una acción principalmente fungicida. Su espectro de actividad *in vitro* incluye una amplia gama de hongos dermatofitos, filamentosos, dimórficos y dematiáceos, y algunas especies de levaduras. En ensayos clínicos, la terbinafina ha mostrado tasas de eficacia micológica y global de alrededor del 90 y 80%, respectivamente, en infecciones cutáneas por dermatofitos (*tinea corporis/cruris* y *tinea pedis*), administrada por vía oral (250 o 500 mg/día) o tópica (crema al 1% aplicada dos veces al día) (Gupta, 2022).

La ozonoterapia ha sido utilizada con fines terapéuticos desde finales del siglo XVII, en diferentes modalidades. El odontólogo suizo E.A. Fish (1899-1966) fue el primero en intuir las enormes ventajas del O₃ en el tratamiento local (Tapia, 2012). Desde finales de los años 80 y 90 del pasado siglo se comenzaron a usar opciones terapéuticas como los aceites ozonizados con muy buenos resultados (Martínez Sánchez, 2021). Las primeras evidencias sobre el uso clínico de los aceites ozonizados aparecieron en la literatura científica en 1859 (Thompson, 1859). No obstante, en la actualidad la mayor parte del sector médico desconoce la eficacia de estos productos (Travagli et al., 2010).

Los aceites ozonizados han demostrado poseer actividad antimicrobiana significativa, atribuida a los compuestos generados de la reacción del ozono con los ácidos grasos insaturados presentes en los triglicéridos que conforman los aceites vegetales. Este proceso genera una variedad de productos oxigenados, como hidroperóxidos, ozónidos y peróxidos, que son responsables de sus propiedades biológicas. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia de su eficacia, los mecanismos exactos a través de los cuales estos productos inactivan microorganismos no están completamente dilucidados. Estudios recientes sugieren que los compuestos peroxídicos generados durante la ozonización pueden inducir la oxidación de biomoléculas esenciales en los patógenos, como proteínas y ácidos nucleicos, lo que resulta en la pérdida de viabilidad celular. Esta interacción compleja entre los productos de la ozonización y las estructuras celulares de los microorganismos es un área activa de investigación que podría proporcionar una comprensión más profunda del potencial terapéutico de los aceites ozonizados en el tratamiento de infecciones. (Balea, Ciotlăuș, & Pojar-Feneșan, 2023).

Pese a que no se tienen descritos los mecanismos exactos de acción de los aceites ozonizados, al estudiar el efecto del aceite de girasol ozonizado OLEOZON® sobre los microorganismos, se demostró en pruebas *in vitro* e *in vivo* que el mismo presenta un fuerte carácter germicida sobre diferentes bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, hongos como *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* y levaduras como *Candida albicans* (Díaz Gómez, 2010).

Los estudios que compararon los aceites de oliva y girasol ozonizados demostraron que tenían una actividad antimicrobiana similar, con una CMI baja que oscilaba entre 0,53 y 0,2 mg/ml, y también detectaron actividad *in vitro* en hongos filamentosos, como *Aspergillus fumigatus* y dermatofitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*) (Ugazio et al., 2020). *Microsporum gypseum* y *Microsporum canis* son los más susceptibles, mientras que *Trichophyton interdigitale* y *T. mentagrophytes* fueron relativamente resistentes. Los estudios evidenciaron la presencia de azúcares en el medio producto de la lisis por el deterioro de la membrana en el caso de *M.gypseum*, *M.canis*, *T.interdigitale*, *T.mentagrophytes* y *T.rubrum*. Esto puede provocar un cambio en la división de la célula en proteínas externas y/o proteínas de la membrana plasmática y daño del ADN mediado por un solo oxígeno. Los resultados también revelaron pérdida de la capacidad de producción de enzimas de los hongos

investigados, como es el caso de la ureasa, amilasa, fosfatasa alcalina, lipasa y queratinasa (Oufa et al.,2016). Estudios físico-químicos y antimicrobianos en ratas plantean que los aceites ozonizados estudiados no son tóxicos para las células de los mamíferos a pesar de ejercer un potente efecto antimicrobiano sobre microorganismos específicos. Por lo tanto, se puede considerar que integran terapias estándar en el tratamiento de infecciones comunes, superando probablemente los problemas de resistencia a los medicamentos (Puxeddu et al., 2024). El objetivo del presente trabajo consistió en revisar la eficacia demostrada del uso de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con *tinea pedis* a través de la revisión en la literatura científica publicada relacionadas con el tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para cumplir con el objetivo planteado se realizó una revisión en Bases de Datos internacionales en el periodo de los últimos 20 años relacionada con el uso de aceites ozonizados en la *tinea pedis* u epidermofitosis.

Para la búsqueda se emplearon las palabras: aceite ozonizado, *tinea pedis*, epidermofitosis y dermatofitosis, siendo usadas de modo indistinto ya que en dependencia del contexto llevan al mismo diagnóstico. Como criterio de selección se estableció que se incluirían aquellas publicaciones (independientemente del país, idioma o periodo de publicación) que estuvieran publicadas en bases de datos internacionales en formato completo para favorecer su calidad metodológica. Se utilizó a Google académico como motor de búsqueda fundamental, realizándose búsquedas específicas en Cochrane, PubMed, Scielo, Scopus y Redalyc. El proceso de revisión se realizó entre los meses de febrero y julio del 2024 y los resultados de la búsqueda se reflejan en la Tabla 1.

Tabla 1. Publicaciones relacionadas con el uso de aceites ozonizados en el tratamiento de la *tinea pedis*

Tipo de Artículo	Datos generales de los artículos	Base de Datos
Revisión	Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 41, 1-12. (Maritza F Díaz Gómez, 2010)	Scielo Redalyc
Revisión Artículo de investigación pre-clínica	Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. Ozone Therapy Global Journal, 2012, vol. 2, no 1, p. 121-139. (Gregorio Martínez Sánchez <i>et al</i> , 2012)	PubMed (LATINDE X DIALNET)
Artículos de investigación clínica	Actividad anti-fúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado (AMO3) en dermatofitos. Revista Chilena de Infectología, 28(6), 512-519 (Pamela Thomsom M <i>et al</i> , 2011).	Scielo
Artículos de investigación clínica	Aceite ozonizado en Dermatología. Experiencia de 9 años. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 29(3), 192-195. (Leopoldina Falcón Lincheta <i>et al</i> , 1998)	Scielo Redalyc
Artículos de investigación clínica	Solución para la epidermofitosis de los pies en integrantes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Revista Cubana de Medicina Militar, 29(2), 98-102. (Leopoldina Falcón Lincheta <i>et al</i> , 2000)	Scielo
	Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of <i>tinea pedis</i> . Mycoses, 45 (7-8), 329-332. (Silvia Menéndez, Leopoldina Falcón Lincheta <i>et al</i> , 2002)	Scopus (Wiley Online library)
	Safety of topical Oleozon® in the treatment of <i>tinea pedis</i> : phase IV clinical trial. International Journal of Ozone Therapy, 7(1), 55-59. (Silvia Menéndez <i>et al</i> , 2008)	PubMed (LATINDE X DIALNET)
	Aceite ozonizado. Su utilidad en la epidermofitosis. Revista Información Científica, 71(3). (Gloria Abijana Damién <i>et al</i> 2011)	Scielo Redalyc

Uso de Oleozón en epidermofitosis en el Hospital General Docente de Guantánamo. Revista Información Científica, 84(2), 309-317. (Caridad Romero Barrientos, 2014)	PubMed (DIALNET.unirioja.es)
Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. Zhong NanDa Xue Xue Bao Yi Xue Ben. Feb 28; 43 (2): 147-151. (Jianyun Lu <i>et al</i> , 2018).	PubMed (EuropePMC)
Eficacia del tratamiento tópico de la tiña del pie con aceite de oliva ozonizado vs ketoconazol 2%. Rev Med UAS, 2021, vol. 11, no 3. (Víctor Fernando Muñoz Estrada y Rosalba Muñoz-Muñoz, 2021)	Scopus (Medigraphic.com)
Comparative study of the efficacy and safety of the ozonated sunflower oil, ketoconazole and terbinafine in patients with Epidermophytosis. Journal Mycosis and Infection 2024 (in press). (Lázara Alacán Pérez <i>et al</i> , 2024)	PubMed
La eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con micosis Superficiales. Invest Clin 65(3): 294 – 307. Natalia Soucre1, Verónica Bracho1, Primavera Alvarado2,3 y Elsy Cavallera1. (Soucre, Bracho, & Cavallera, 2024)	Scielo

De los trece artículos encontrados, doce de ellos se refieren al uso de aceites de girasol (*Helianthus annuus*) ozonizados y uno al uso de Aceite de oliva (*Olea europea*) ozonizado. La mayoría de las publicaciones corresponden a autores cubanos. También se reportan publicaciones de autores chilenos, mexicanos, españoles y chinos

Artículo de revisión

Se encontró un artículo que expone la relevancia del uso de los aceites ozonizados y su eficacia, haciendo extensiva está a la *tinea pedis*. Se expone su resumen a continuación:

- Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Volumen 41, páginas de 1-12. Maritza F. Díaz Gómez (2010). (Díaz, 2010)

En este artículo se expone la experiencia cubana desde los años 90 en el desarrollo de la ozonoterapia y específicamente de los aceites de girasol ozonizados (OLEOZON® tópico y oral), constituyendo el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) líder en esta labor no solo en Cuba sino en América. Se abordan los estudios realizados donde se dilucidaron y propusieron diferentes estructuras químicas presentes en este aceite ozonizado, tales como los ozónidos, hidroperóxidos, ácidos, aldehídos, compuestos peroxídicos poliméricos y funciones peroxídicas. Los estudios de estabilidad de los medicamentos OLEOZON® tópico y OLEOZON® Oral se realizaron según los requisitos establecidos por el Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED) para medicamentos nuevos y de esta forma se diseñaron estudios acelerados a 25 °C por 6 meses y de vida de estante de 2 a 8 °C por 18 meses, cuyos resultados permitieron que se otorgaran los registros sanitarios de ambos medicamentos. Al estudiar el efecto del aceite de girasol ozonizado sobre los microorganismos, se demostró en pruebas *in vitro* e *in vivo* que el mismo presenta un fuerte carácter germicida sobre diferentes bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, hongos como *Trichophyton*, *Epidermophyton* and *Microsporum* y levaduras como *Candida albicans*. Con vistas a su registro como medicamento, a este producto se le han realizado pruebas toxicológicas, teratogénicas e histológicas con resultados satisfactorios. Al mismo tiempo fue demostrado su efecto citoprotector de la ulcera gástrica en modelos animales. Dada su acción germicida de amplio espectro, el OLEOZON® tópico ha sido utilizado fundamentalmente en la especialidad de Dermatología con resultados satisfactorios, ha demostrado buena tolerabilidad, y ha permitido la sustitución de otros medicamentos de producción nacional y extranjera. Se ha utilizado en el tratamiento de diversas patologías como la epidermofitosis, impétigo, herpes zoster y simple, la gingivoestomatitis, conductos radiculares infectados, en la alveolitis, estomatitis subprótesis, y en diferentes afecciones de la piel, mientras que el OLEOZON® oral se ha utilizado en el tratamiento de la giardiosis. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización (Díaz Gómez, 2010).

Investigación preclínica

Se seleccionó un artículo original de investigación preclínica publicado en el año 2011 en la Revista Chilena de Infectología por Pamela Thomson y colaboradores, titulado "Actividad antifúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado (AMO3) en dermatofitos" En este estudio se estudió la efectividad del aceite de girasol ozonizado en varios tipos de dermatofitos entre los que se encuentran los que causan la *tinea pedis* (*T. mentagrophytes* y *T. rubrum*).

En este trabajo se evaluó la seguridad y actividad antifúngica del aceite de maravilla (nombre dado a girasol en la región) ozonizado (AMO3) frente a dermatofitos. AMO3 se generó a través de un proceso original que implica modificación del aceite previa ozonización por esterificación catalítica con alcohol. La sensibilidad fue estudiada en 41 dermatofitos por difusión en agar y micro dilución en caldo. El modelo experimental para evaluar tópicamente la seguridad del aceite, incluyó 60 ratones OF1, formando tres grupos a los cuales se les aplicó respectivamente vaselina (control), AMO3 1% y AMO3 50% (sobredosis). Luego, se indujo dermatofitosis experimental, seleccionando 75 individuos divididos en cinco grupos tratados una vez al día con placebo, crema con AMO3 al 1%, 2% y 3%, más un grupo control sin tratamiento. Este nuevo producto natural presentó actividad antifúngica frente a todas las cepas estudiadas. La concentración inhibitoria mínima fluctuó entre 0,125 y 1% mientras la concentración fungicida mínima fue de 2%. La aplicación de AMO3 no generó lesiones clínicas ni histopatológicas. Los ratones con dermatofitosis tratados con AMO3 presentaron 100% de curación clínica y 94% de promedio en curación micológica, siendo superior al grupo control y placebo ($p < 0,05$). Este producto muestra elevada actividad antimicótica y podría ser una alternativa segura para el tratamiento tópico de dermatofitos (Thomson, 2011).

Investigación clínica

Se relacionan a continuación los detalles medulares de cada uno de los estudios clínicos realizados. En orden cronológico el primero de ellos fue publicado en la Revista CNIC de Ciencias Biológicas en el Volumen 3, No 3, 1998, titulado "Aceite Ozonizado en Dermatología. Experiencia de 9 años". Su autora principal fue la Dra. Leopoldina Falcón Lincheta unido a un grupo de colaboradores. En este trabajo se hace referencia a varias enfermedades dermatológicas tratadas con aceite de girasol ozonizado (OLEOZON® tópico), entre ellas la *tinea pedis*. En este estudio se incluyeron 100 pacientes portadores de *tinea pedis*, de ellos 92 pacientes se curaron y 8 mejoraron, con diferencia significativa respecto al grupo control tratado con pomada de whitfield sin azufre, en el cual 13 pacientes se curaron, 3 mejoraron, 50 se mantuvieron igual y 34 pacientes empeoraron) (Lincheta et al., 1998). En este caso se debe analizar que en la época en que se realizó el estudio el tratamiento habitual de las micosis en el país eran las formulaciones de producción dispensarial como el Whitfield con y sin azufre, las cuales tenían limitaciones en cuanto a efectividad y seguridad, es por ello que la comparación con el OLEOZON® tópico resultó favorable a este último. No obstante, metodológicamente tiene limitaciones en el diagnóstico y en el estudio de la seguridad.

Un segundo estudio clínico titulado "Solución para la Epidermofitosis de los pies en integrantes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias", fue publicado en el año 2000 en la Revista Cubana de Medicina Militar, 29(2), 98-102, con la autoría de la Dra. Leopoldina Falcón Lincheta y colaboradores. Este ensayo clínico tuvo como objetivo generalizar el uso del OLEOZON® tópico en todos los militares que presentaban dicha afección atendidos en el Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay" en el año 1998, procedentes de consulta externa, exámenes médicos de control de salud, comisiones médicas e ingresados. Se trataron 257 pacientes y se curaron 227 (88,3%). La respuesta según forma clínica más efectiva fue en la escamosa y macerada. No se reportaron eventos adversos (Falcón et al., 2000). Este estudio, aunque tuvo una muestra mayor no fue controlado como estudios anteriores, no contó con estudios microbiológicos confirmatorios del diagnóstico, limitándose al diagnóstico clínico. No obstante, a estas limitaciones si se tomó en cuenta la aparición de eventos adversos, lo que apoya las evidencias a favor de la seguridad del tratamiento estudiado.

El tercer ensayo clínico publicado en la revista Mycoses, volumen 45, durante el año 2002, se tituló "Ozonized sunflower oil in the treatment of *tinea pedis*". Su autora principal fue la Dra. Silvia Menéndez y colaboradores. En este estudio se evaluó la eficacia de OLEOZON® tópico en el tratamiento de la *tinea pedis* en un ensayo fase III, aleatorizado, controlado, comparativo del OLEOZON® tópico versus ketoconazol en crema al 2% en 200 pacientes (100/grupo). Se utilizó el Ketoconazol 2% como medicamento en el grupo control ya que era el antimicótico más recomendado en esta época. El tratamiento fue administrado dos veces al día durante un período de 6 semanas. La eficacia se evaluó clínicamente (desaparición de todas las lesiones, con o sin resultados micológicos negativos) y micológicamente (resultados de cultivo negativos). Se obtuvo una curación clínica y

micológica completa de un 75% y 81% para el OLEOZON® tópico y el ketoconazol, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos. No se reportaron eventos adversos ni sobreinfecciones bacterianas. Los pacientes fueron evaluados seis meses después de finalizar el tratamiento y no se observó recurrencia en el grupo tratado con OLEOZON® tópico. Se concluyó que el OLEOZON® tópico puede ser un medicamento antimicótico alternativo eficaz y de bajo costo (Menéndez et al., 2002).

Seis años después se publicó un cuarto ensayo clínico (que puede considerarse una extensión del que anteriormente se discutió) en la revista Internacional de Ozonoterapia en el año 2008, titulado "Seguridad del OLEOZON® tópico en el tratamiento de la *tinea pedis*". Su autora principal fue la Dra. Silvia Menéndez y colaboradores. Este fue ensayo clínico multicéntrico, abierto, fase IV que tuvo como objetivo evaluar las experiencias adversas asociadas con el uso del OLEOZON® tópico en los pacientes con *tinea pedis*. Se diseñó un formulario de informe de experiencias adversas que especificaba las más comúnmente asociadas al OLEOZON® tópico. Se trataron los pacientes con OLEOZON® tópico dos veces por día durante seis semanas. Del total de 2596 pacientes incluidos en el estudio, 2165 (83,4%) culminaron el tratamiento. La principal causa de abandono fue la asistencia escasa a la evaluación clínica (431 pacientes; 16,6%), seis pacientes (0,3%) reportaron experiencias adversas. Las experiencias adversas frecuentemente informadas fueron la sensación de quemadura superficial, prurito y eritema de intensidad leve. Estos eventos adversos fueron evaluados como de posible relación directa con el OLEOZON® tópico. Teniendo en cuenta el número de pacientes que finalizaron el tratamiento, se logró una eficacia de 92,7% (2007 pacientes curaron) (Menéndez et al., 2008). Al ser un estudio Fase IV con mayor muestra que el descrito anteriormente aportó una mejor valoración del OLEOZON® tópico respecto a su seguridad.

En el año 2011 se publicó un quinto estudio en la Revista Información Científica, cuyas autoras fueron la Dra. Gloria Abijana Damién y la Dra. Nivia Rojas Caraballo. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del OLEOZON® tópico en pacientes con Epidermofitosis atendidos en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" de Guantánamo, entre los meses de enero a diciembre de 2009. Se escoge ya que la epidermofitosis de los pies es análoga al término *tinea pedis* como se explicó al inicio del estudio. El universo estuvo constituido por 165 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de Epidermofitosis. Se aplicó el tratamiento de forma tópica, 2 veces/día durante cuatro semanas, con una consulta de seguimiento a la segunda semana y una consulta final a las cuatro semanas de tratamiento. Predominó el sexo masculino y grupo de edad entre 15-34 años; prevaleció la variedad clínica escamosa, con mejor respuesta al tratamiento; el *Trichophyton rubrum* fue el agente causal más común en el estudio micológico realizado, el mayor porcentaje de los pacientes mostró curación clínica o mejoría al finalizar el tratamiento y no se reportaron eventos adversos en el curso del mismo. En la evolución clínica de los pacientes se observó curación en el 89% (147/165 pacientes incluidos) (Abijana Damién & Rojas Caraballo, 2011).

Posteriormente, un sexto estudio relacionado con el tema se publicó en la Revista Información Científica durante el año 2014. La autoría fue de la Lic. Caridad Romero Barrientos y Dra. Aymara Laugart Wilson y un equipo de colaboradores. Se realizó un estudio sobre el uso de OLEOZON® tópico en pacientes con Epidermofitosis atendidos en la consulta de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" de Guantánamo, en el período marzo 2009-febrero 2011. El objetivo de este estudio fue determinar la evolución clínica y la aparición de experiencias adversas. Se trabajó con una muestra de 341 pacientes, la cual fue dividida en dos grupos; un grupo A integrado por 241 pacientes que recibieron tratamiento con OLEOZON® tópico y un grupo B de 100 pacientes que recibieron tratamiento convencional con acriflavina y ketoconazol. Se analizaron variables como: grupo edad, sexo, formas clínicas, evolución clínica, experiencias adversas. Se realizaron evaluaciones a la cuarta semana y a la sexta semana de tratamiento. El mayor porcentaje de los pacientes perteneció al sexo masculino y al grupo de edades entre 15-32 años. La variedad clínica predominante fue la escamosa, con mejor respuesta al tratamiento. La curación clínica fue de 79% en el grupo tratado con OLEOZON® tópico y 73% en el grupo control tratado con acriflavina y ketoconazol. No hubo diferencias significativas en la evolución clínica entre ambos grupos y no se reportaron eventos adversos (Barrientos et al., 2014).

Un séptimo estudio clínico de autores chinos en el año 2018, titulado "Eficacia de la combinación de agua ozonizada con aceite para el tratamiento de la *tinea pedis*". Este fue reportado en el sitio europepmc.org (Revista de la Universidad Central de Ciencias Médicas del Sur de China). Su autor principal fue Jianyun Lu y colaboradores. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia combinada con agua y aceite ozonizado en pacientes con *tinea pedis*. Se incluyó un total de 60 pacientes con *tinea pedis*, los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: un grupo control tratado con clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol una vez al día y un grupo tratado con un baño de agua ozonizada y luego con una aplicación tópica de aceite ozonizado una vez al día. El tiempo de tratamiento fue de cuatro semanas. Se recogieron datos clínicos y de

laboratorio para ambos grupos al final de la primera semana, la segunda semana y la cuarta semana de tratamiento. Después de cuatro semanas de tratamiento, 6 pacientes fueron positivos en el grupo control determinado por examen micológico mientras que 1 paciente fue positivo en el grupo de ozono, sin diferencias significativas entre los grupos ($p>0,05$). Se obtuvieron cambios en cuadro clínico al final de la primera, la segunda y la cuarta semana y no mostraron diferencias significativas entre los grupos en los tres puntos temporales diferentes ($p>0,05$). No se reportaron eventos secundarios. Se concluyó que la combinación del lavado con agua ozonizada y la posterior aplicación de aceite de girasol ozonizado mostró una eficacia superior, además de resultar seguro y bien tolerado (Jianyun et al., 2018). Este estudio tiene como alternativa novedosa la combinación de dos modalidades del uso de la ozonoterapia: lavado previo con agua ozonizada y posterior uso de aceite ozonizado. Su resultado final es el mejor de los estudios revisados lo que sugiere que la combinación de estas dos modalidades es válida y segura.

El octavo artículo de investigación clínica fue de procedencia mexicana publicado en Medigraphic.com, en el año 2021 relacionado con el aceite de oliva ozonizado. Sus autores fueron Víctor Fernando Muñoz-Estrada y Rosalba Muñoz-Muñoz. Este ensayo clínico controlado y aleatorizado incluyó 189 pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de tiña de pie, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. Al primer grupo de pacientes se le indicó ketoconazol en crema al 2% y al segundo grupo se le indicó aceite de oliva ozonizado (1000 mEq/L). La variedad clínica más frecuente fue la interdigital y el agente que se aisló con mayor frecuencia fue *Trichophyton rubrum*. El 77,8% de los pacientes tratados con ketoconazol (74 pacientes) lograron la curación completa a las cuatro semanas de tratamiento, mientras que el 74,4% de los pacientes tratados con aceite de oliva ozonizado también lo lograron, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (Muñoz et al., 2022).

Recientemente, se publicó en *Journal of Mycology and Infection* de los autores Alacán L. et al, 2024) un noveno ensayo clínico multicéntrico, comparativo, abierto, aleatorizado con grupos paralelos que tuvo como objetivo evaluar y comparar la eficacia del OLEOZON[®] tópico versus el ketoconazol y la terbinafina, así como su seguridad y tolerabilidad. Como variable primaria de eficacia se prefirió la tasa de curación clínica y micológica. El estudio incluyó 300 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Epidermofitosis, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos que recibieron OLEOZON[®] tópico, o ketoconazol, o terbinafina, respectivamente, cuyas características basales fueron similares. La edad promedio de la población de estudio fue de 51 años y la distribución por sexo mostró un predominio de pacientes del sexo masculino 203/300 (67,7%). Al culminar las seis semanas, el tratamiento con OLEOZON[®] tópico produjo una tasa de curación clínica y micológica total (variable primaria de eficacia) en el 78% (78/100) de los pacientes, similar a la eficacia lograda en los grupos tratados con ketoconazol (78%, 78/100 pacientes) y terbinafina (77%, 77/100 pacientes), mientras que otro 16% (16/100) de los pacientes tratados con OLEOZON[®] tópico logró una curación clínica parcial (presencia de lesiones mejoradas), similar a la lograda en los grupos tratados con ketoconazol y terbinafina de un 15% (15/100 pacientes/grupo). Solo siete pacientes del grupo tratado con OLEOZON[®] tópico (7%) no lograron la curación clínica, seis pacientes en el grupo tratado con ketoconazol (6%) y ocho pacientes en el grupo tratado con terbinafina (8%). El 87% de los pacientes (87/100) tratados con OLEOZON[®] tópico logró la curación micológica total, mientras que la eliminación completa de los dermatofitos se logró en el 88% de los pacientes (88/100) tratados con ketoconazol y en el 89% de los pacientes tratados con terbinafina (89/100).

Respecto al tiempo de curación (variable secundaria de eficacia), de los 233 pacientes con curación clínica total, 10 pacientes (4,3%) se curaron completamente a las 2 semanas de tratamiento, 58 pacientes (24,9 %) a las 4 semanas de tratamiento y 164 pacientes (70,4%) a las 6 semanas de tratamiento, con un comportamiento similar en los tres grupos (Alacán et al., 2024).

El último estudio clínico fue publicado en el 2024 en la revista Investigación Clínica por Natalia Soucre y colaboradores. Su título es: La eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con micosis superficiales (Soucre et al. 2024). El objetivo fue evaluar la eficacia del uso de aceite de girasol ozonizado en el tratamiento de micosis superficiales en pacientes de la consulta externa de Micología en el Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas, Instituto Autónomo de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Se realizó un estudio experimental descriptivo transversal, donde se evaluaron 36 pacientes con diagnóstico de micosis superficial y 10 sujetos sanos. Del grupo de 36 pacientes, 26 fueron tratados con aceite de girasol ozonizado (AGO) y 10 pacientes con aceite de girasol sin ozonizar (AGNO). Los 10 individuos sanos representaron el control de sensibilidad al AGO. Las micosis superficiales más frecuentes evaluadas en el grupo de AGO fue *tinea corporis* (31%), seguido de estomatitis subprotésica (23%) y para el grupo de AGNO *tinea pedis* (50%); en cuanto al agente etiológico se evidenció una mejoría con el tratamiento de AGO del 86% para *Candida albicans* y 60% para el complejo *Trichophyton rubrum* a la semana 8 de tratamiento. Se concluyó que el efecto antifúngico del

AGO es mayor para el género *Candida* spp que para los dermatofitos, evidenciándose una mejoría total de las lesiones con seis semanas de tratamiento. Este estudio a pesar de ser el más actualizado, se considera de baja calidad metodológica por lo que su data no fue tomada en consideración para los análisis realizados en la discusión de los resultados de este trabajo.

DISCUSIÓN

Las micosis superficiales son infecciones cutáneas producidas por distintos grupos de hongos patógenos para el hombre. Constituyen una de las primeras causas de morbilidad dermatológica. Dentro de ellas se encuentra la *Tinea pedis* que por estudios realizados se conoce que es la más frecuente llegando a afectar el 3% de la población mundial (Leung , Barakin, Lam , & Fon Leong, 2023). El tratamiento farmacológico propuesto por la medicina convencional se basa desde la década de los 90 del siglo XX en el uso de los imidazoles como el ketoconazol y posteriormente de la Terbinefrina, se consideran de eficacia y seguridad variables. (Nocua-Báez et al.,2020). Revisiones de la primera década del siglo XXI concluyeron que no se detectaron diferencias significativas entre la terbinafina y el itraconazol, el fluconazol y el itraconazol, el fluconazol y el ketoconazol, ni entre la griseofulvina y el ketoconazol, aunque los ensayos generalmente fueron pequeños (EM Bell-Syer et al., 2012). Es por ello que los estudios clínicos comparados expuestos en el artículo presente se han hecho fundamentalmente con estos fármacos.

La alta incidencia de la *tinea pedis* ha hecho que los pacientes usen tratamientos no farmacológicos como ha sido el uso de plantas medicinales, colonia, agua salada, el vinagre y la henna (Kara,2020). En algunas culturas, las terapias complementarias y alternativas son populares para el tratamiento de la tiña del pie. Se ha demostrado que una amplia variedad de productos derivados de plantas medicinales tiene actividad antifúngica y algunos efectos terapéuticos sobre la *tinea pedis*. Estos incluyen extracto de cebolla roja (*Allium cepa* L.). También el uso efectivo de formulaciones a partir de plantas chinas ha sido de demostrada efectividad (Leung et al., 2023).

El uso de otros productos de origen natural como es el caso de los Aceites Ozonizados (AO) han ido ganando espacio en el tratamiento antifúngico, siendo documentado su uso en informe que data de 1859 (Thompson, 1859). En Cuba en la década de los 90 del Siglo XX se comenzó el estudio de AO. Los estudios toxicológicos realizados con aceite de girasol ozonizado han abarcado diversas áreas, incluyendo análisis histológicos, mutagenicidad, genotoxicidad y teratogenicidad, los cuales han demostrado la seguridad de este tipo de productos (Jang I. et al., 2006; Zamora et al., 2007). Desde la década de 1990, los aceites vegetales ozonizados han sido objeto de investigación en dermatología, evidenciando resultados positivos en su uso para tratar la tinea pedis (Falcón et al., 1998; Daud et al., 2011; Valacchi et al., 2013). Además de su actividad antimicrobiana asociada (Lezcano et al., 1999), estos estudios han facilitado la comercialización de cosméticos y medicamentos que contienen aceites ozonizados. Un ejemplo destacado es el OLEOZON[®], un aceite de girasol ozonizado desarrollado en el Centro de Investigaciones del Ozono de Cuba, que ha sido registrado para el tratamiento tópico de la epidermofitosis (Menéndez et al., 2008; Moleiro et al., 2006; Machado A., 2022). Estos avances subrayan el potencial terapéutico del aceite ozonizado en el manejo de infecciones cutáneas y su seguridad para el uso clínico.

Los resultados de los estudios clínicos publicados predominan sobre las revisiones y estudios pre-clínicos. Se encontraron once estudios clínicos (publicados en el período comprendido entre el año 1998 y el presente año 2024), de ellos cinco son ensayos clínicos controlados y la mayoría utilizó como tratamiento el aceite de girasol ozonizado, ya que solo uno utilizó como tratamiento el aceite de oliva ozonizado. Los estudios clínicos tuvieron características diversas, lo que hace que, aunque puedan ser comparados, cualquier comparación tiene riesgo de sesgo.

Al analizar el desarrollo histórico de los estudios analizados se observa que se realizó una evaluación clínica de los pacientes desde los primeros estudios. La evaluación micológica, el estudio de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con aceites ozonizados fue perfeccionándose en el tiempo (Figura 1). Se observó una tendencia creciente a complementar la evolución clínica con la micológica para establecer una mejor evaluación de la eficacia. Esto ha llevado al perfeccionamiento metodológico de los diseños en los tres últimos estudios, donde además de evaluar la eficacia se evaluó la seguridad y tolerabilidad.

La muestra de pacientes incluida en los estudios clínicos fue variable (Figura 2), oscilando de 60 pacientes (Jianyun L., 2018) a 2596 pacientes (Menéndez S., 2008). En ello ha incidido la alta incidencia de esta enfermedad micótica y el tipo de estudio realizado. Por ejemplo, en el caso del estudio de la Dra. Silvia Menéndez en el año 2002 (200 pacientes) se trató de un ensayo clínico Fase III, controlado y aleatorizado, mientras que el de la misma autora en el 2008 (2596 pacientes) fue un estudio Fase IV, estudio donde ya el OLEOZON[®] tópico está introducido en la práctica clínica.

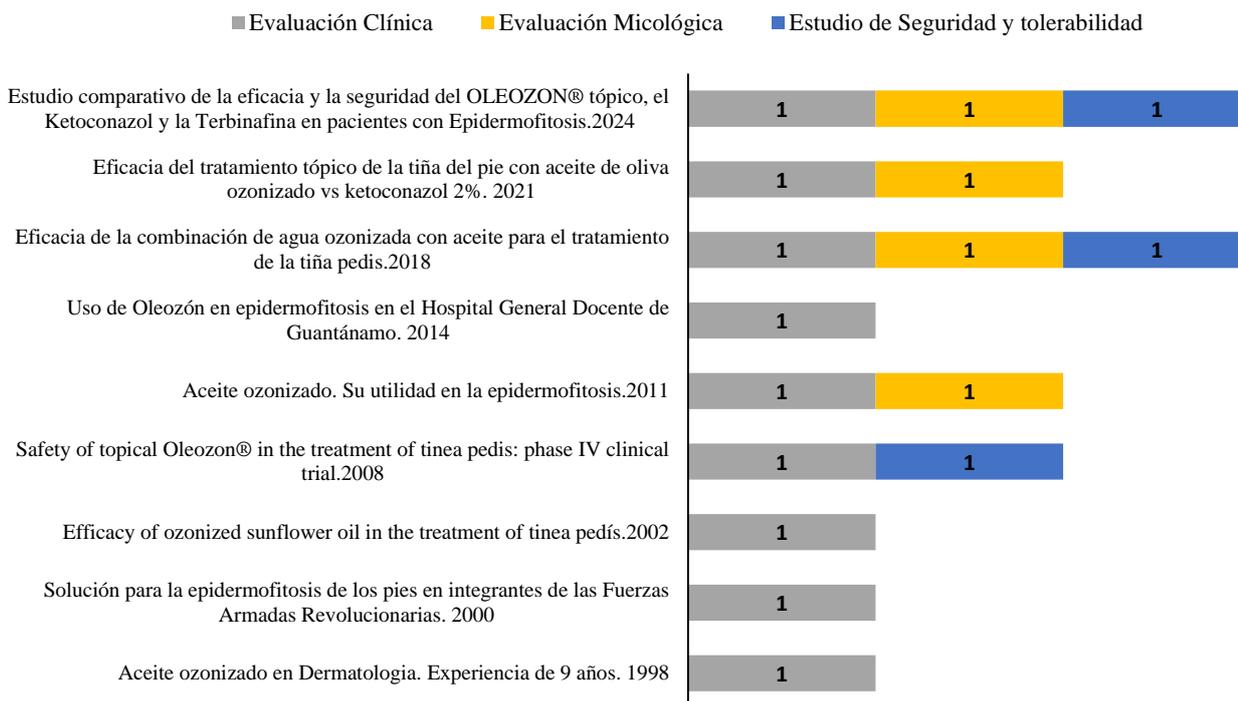


Fig. 1. Relación de Estudios clínicos y evaluaciones realizadas.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos analizados en la revisión de artículos que abordan el uso de los AGO en la tinea pedis

El tiempo de tratamiento establecido en los estudios clínicos osciló entre las 4 y las 6 semanas de tratamiento (Figura 3), confirmándose en los últimos estudios que 6 semanas es un tiempo óptimo. Para ello se tuvo en cuenta el criterio del estudio donde se emplea el aceite de girasol ozonizado (Alacán et al. ,2024) y el otro estudio donde se emplea el aceite de oliva ozonizado (Muñoz V., 2021), no contemplando otra variable adicional.

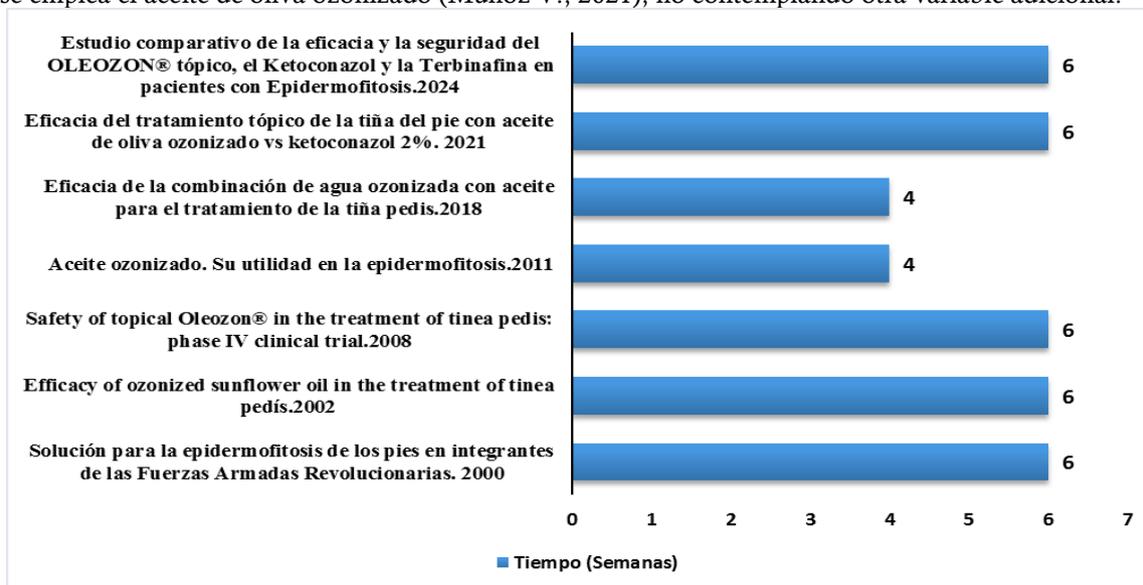


Fig. 2. Número de pacientes incluidos en cada estudio clínico

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos analizados en la revisión de artículos que abordan el uso de los AGO en la tinea pedis.

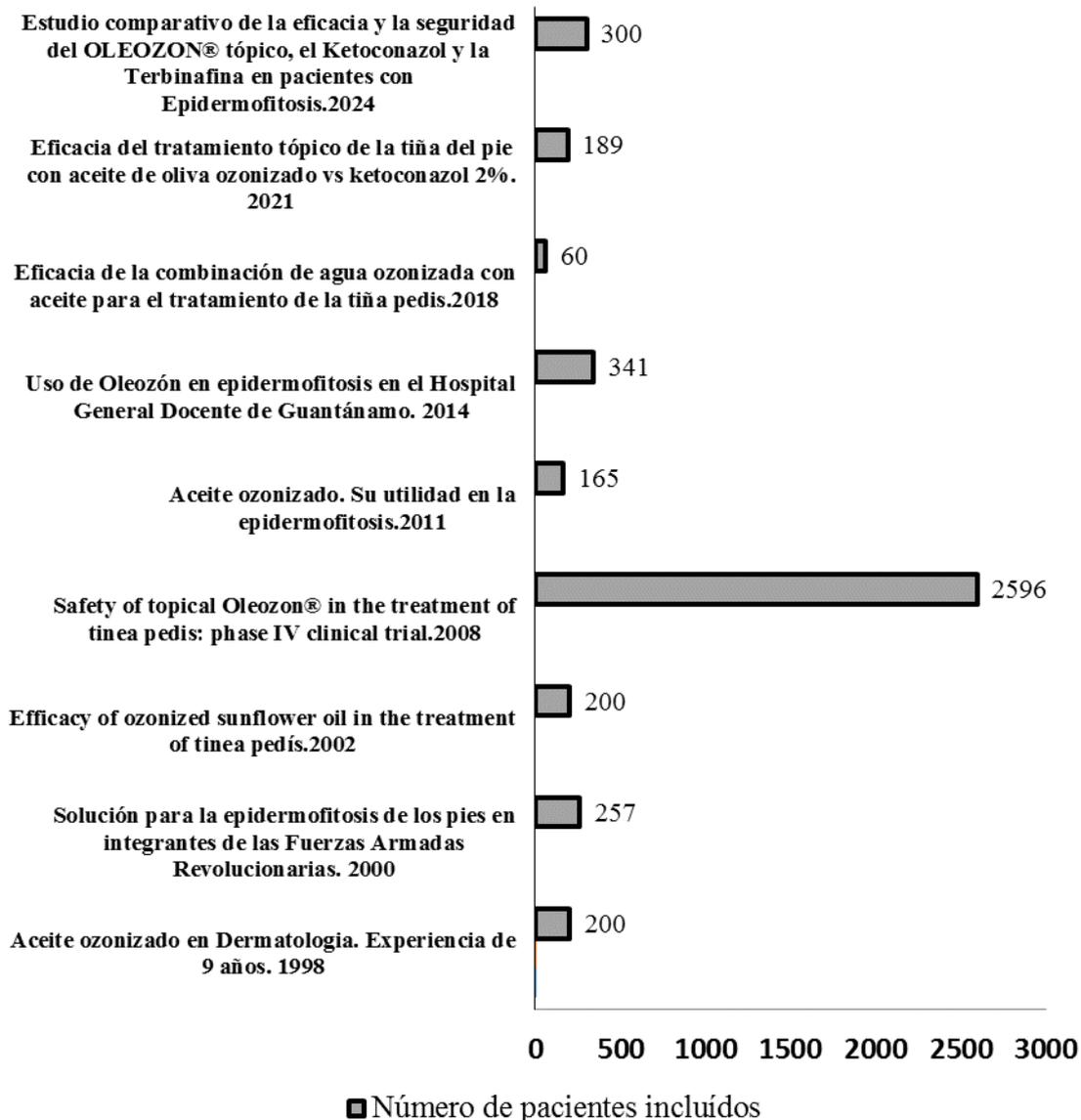


Fig. 3. Tiempo en que fue empleado el tratamiento en los estudios realizados

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos analizados en la revisión de artículos que abordan el uso de los AGO en la tinea pedis

Con respecto al porcentaje de eficacia alcanzado con el tratamiento con aceites ozonizados (Figura 4) se observó que hay valores que se extienden de un rango de 74% (Alacán L., 2024) al 96% (Jianyun, 2018). El análisis del desarrollo histórico de los ensayos clínicos realizados permite analizar que hay factores en el diseño metodológico que han incidido en estos resultados:

- Tomar como criterio de eficacia solo la evolución clínica sin realizar el análisis micológico (Lincheta et al., 1998).
- La aplicación de tratamiento por cuatro semanas (cuando estudios previos habían demostrado que seis semanas era una pauta de tratamiento en cuanto al tiempo) seguido de una evaluación final donde no se repitió el estudio micológico evolutivo, por lo que la eficacia solo fue determinada por un criterio clínico, esto hace que el 89% de eficacia sea relativo, ya que la evolución clínica se puede mostrar primero que la micológica (Abijana Damién & Rojas Caraballo, 2011).

- La asociación al tratamiento de otra intervención como fue el lavado previo de las lesiones con agua ozonizada (Jianyun,2018). En este caso fue el mejor resultado alcanzado (96%), lo cual es prometedor para la práctica médica.

No obstante, resulta evidente que excepto en el estudio de 1998 donde la eficacia del aceite de girasol ozonizado fue muy superior con respecto al control (Whitfield sin azufre), en el resto de los estudios donde fue comparado con varias opciones terapéuticas (ketoconazol y terbinafina) el aceite de girasol ozonizado mostró una eficacia comparable, sin diferencias significativas entre grupos desde el punto de vista estadístico.

En tres de los estudios clínicos se tuvo en cuenta la aparición de eventos adversos imputables al uso de los medicamentos comparados. En el caso de los aceites ozonizados se identificaron eventos como el prurito, eritema, ardor en la zona en que fue usado el producto, sepsis sobreañadida, linfangitis y empeoramiento de las lesiones, aunque el reporte de estos en los estudios clínicos realizados no fue significativo (Figura 5).

Los estudios coinciden en que el prurito y el eritema pueden aparecer como resultado del uso de los aceites ozonizados, sin llegar a ser un efecto grave o severo. De hecho, en los eventos evaluados estos se clasificaron como leves y moderados, los cuales fueron tratados y no dejaron secuelas. Si existiera preocupación por el efecto antiséptico por su acción sobre el microbioma de la piel, se demostró que el efecto antiséptico de los aceites ozonizados provoca la ruptura de la ósmosis de las bacterias, lo que impide su proliferación, al depender las bacterias colonizadoras de contaminación externa y de un medio en estado de flora debilitada no presentan un problema para ser erradicadas (Travagli, 2009), al contrario, la microbiota normal propia crece con normalidad y rapidez recuperándose el nicho microbiológico autóctono y restaurando el equilibrio de la piel (Zeng et al., 2020). También resulta útil el efecto de los aceites ozonizados como estimuladores del proceso de cicatrización, a la vez que hidratan la piel y no afectan su elasticidad (Stable, 2021).

Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión o en las tomadas en consideración para la discusión de los resultados encontró riesgos dermatológicos humanos significativos asociados con el agua o el líquido ozonizados, aunque fueron tomados en consideración en varios de los ensayos clínicos analizados (Alacán Pérez et al., 2024; Menéndez S. R., 2008; Lu J, 2018). Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra de la mayoría de estos estudios, se recomiendan estudios clínicos adicionales a corto y largo plazo diseñados específicamente para evaluar los riesgos dermatológicos de los líquidos ozonizados. (León et al., 2022).

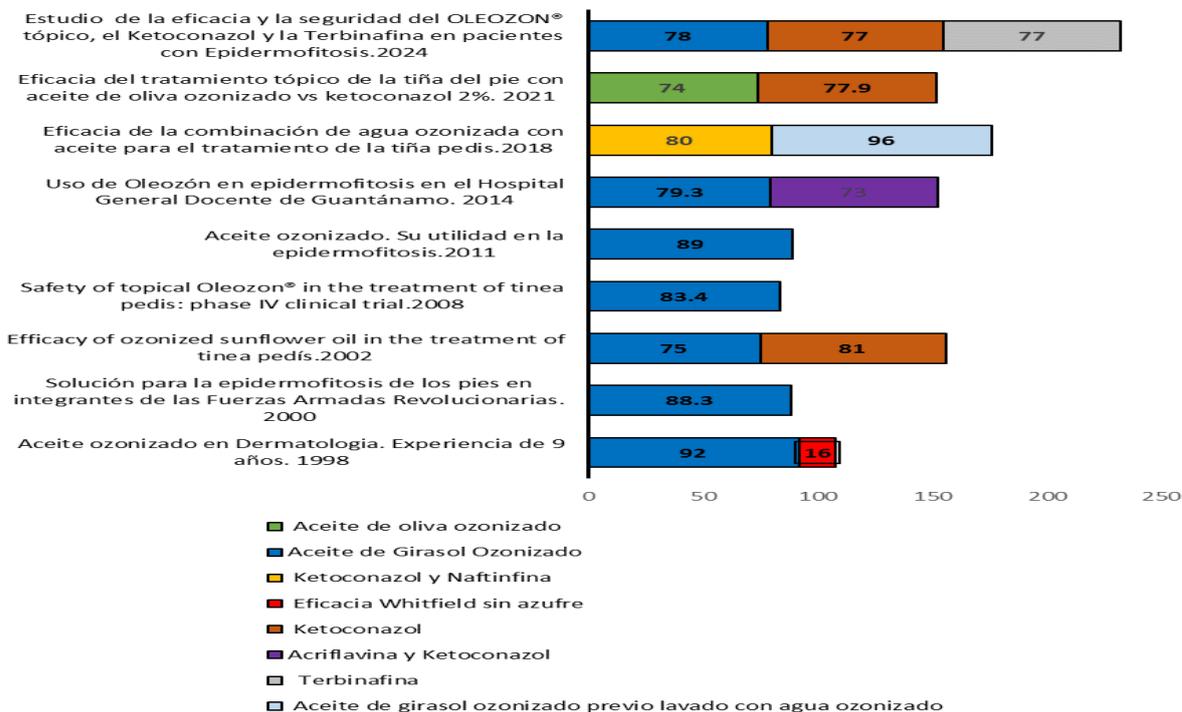


Fig. 4. Eficacia demostrada de los aceites ozonizados y sus controles en estudios clínicos en el tratamiento de la tinea pedis. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos analizados en la revisión de artículos que abordan el uso de los AGO en la tinea pedis.

- Safety of topical Oleozon® in the treatment of tinea pedis: phase IV clinical trial.2008. Cuba
- Eficacia del tratamiento tópico de la tiña del pie con aceite de oliva ozonizado vs ketoconazol 2%. 2021. México
- Estudio comparativo de la eficacia y la seguridad del OLEOZON® tópico, el Ketoconazol y la Terbinafina en pacientes con Epidermofitosis.2024. Cuba

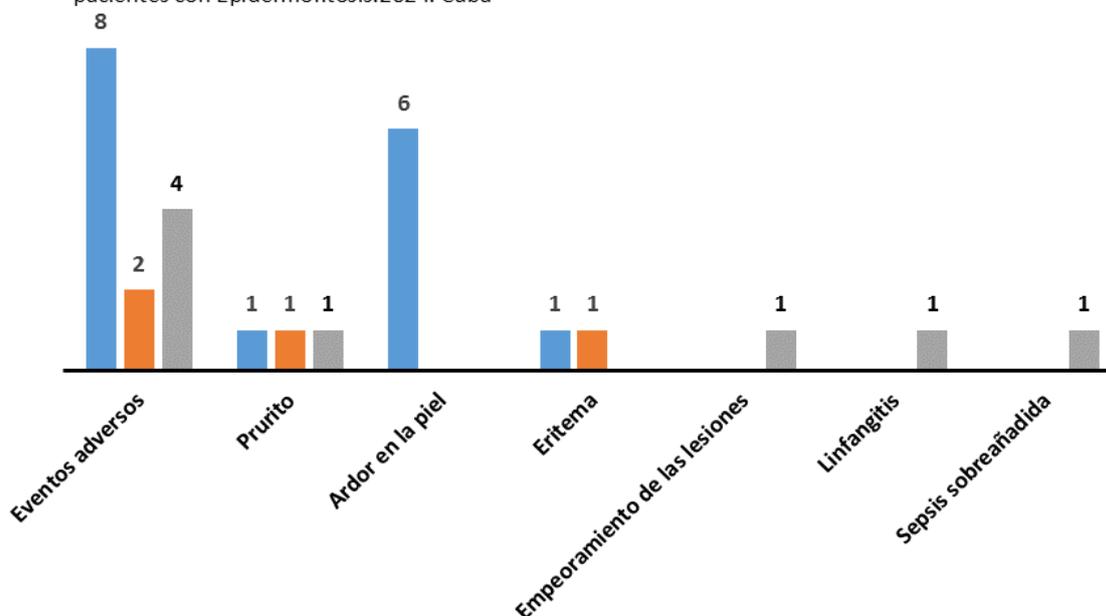


Fig. 5. Comportamiento de los eventos adversos reportados en los estudios clínicos

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos analizados en la revisión de artículos que abordan el uso de los AGO en la tinea pedis.

RESULTADOS

De los trece artículos encontrados, doce de ellos se refieren al uso de aceites de girasol (*Helianthus annuus*) ozonizados y uno al uso de Aceite de oliva (*Olea europea*) ozonizado. La mayoría de las publicaciones corresponden a autores cubanos. También se reportan publicaciones de autores chilenos, mexicanos, españoles y chinos.

Artículo de revisión

Se encontró un artículo que expone la relevancia del uso de los aceites ozonizados y su eficacia, haciendo extensiva está a la tinea pedis. Se expone su resumen a continuación:

- Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Volumen 41, páginas de 1-12. Maritza F. Díaz Gómez (2010). (Díaz, 2010)

En este artículo se expone la experiencia cubana desde los años 90 en el desarrollo de la ozonoterapia y específicamente de los aceites de girasol ozonizados (OLEOZON® tópico y oral), constituyendo el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) líder en esta labor no solo en Cuba sino en América. Se abordan los estudios realizados donde se dilucidaron y propusieron diferentes estructuras químicas presentes en este aceite ozonizado, tales como los ozónidos, hidroperóxidos, ácidos, aldehídos, compuestos peroxídicos poliméricos y funciones peroxídicas. Los estudios de estabilidad de los medicamentos OLEOZON® tópico y OLEOZON® Oral se realizaron según los requisitos establecidos por el Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED) para medicamentos nuevos y de esta forma se diseñaron estudios acelerados a 25 °C por 6 meses y de vida de estante de 2 a 8 °C por 18 meses, cuyos resultados permitieron que se otorgaran los registros sanitarios de ambos medicamentos. Al estudiar el efecto del aceite de girasol ozonizado sobre los microorganismos, se

demonstró en pruebas in vitro e in vivo que el mismo presenta un fuerte carácter germicida sobre diferentes bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, hongos como *Trichophyton*, *Epidermophyton* and *Microsporum* y levaduras como *Candida albicans*. Con vistas a su registro como medicamento, a este producto se le han realizado pruebas toxicológicas, teratogénicas e histológicas con resultados satisfactorios. Al mismo tiempo fue demostrado su efecto citoprotector de la ulcera gástrica en modelos animales. Dada su acción germicida de amplio espectro, el OLEOZON® tópico ha sido utilizado fundamentalmente en la especialidad de Dermatología con resultados satisfactorios, ha demostrado buena tolerabilidad, y ha permitido la sustitución de otros medicamentos de producción nacional y extranjera. Se ha utilizado en el tratamiento de diversas patologías como la epidermofitosis, impétigo, herpes zoster y simple, la gingivostomatitis, conductos radicales infectados, en la alveolitis, estomatitis subprótesis, y en diferentes afecciones de la piel, mientras que el OLEOZON® oral se ha utilizado en el tratamiento de la giardiasis. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización (Díaz Gómez, 2010).

Investigación preclínica

Se seleccionó un artículo original de investigación preclínica publicado en el año 2011 en la Revista Chilena de Infectología por Pamela Thomson y colaboradores, titulado "Actividad antifúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado (AMO3) en dermatofitos" En este estudio se estudió la efectividad del aceite de girasol ozonizado en varios tipos de dermatofitos entre los que se encuentran los que causan la tinea pedis (*T. mentagrophytes* y *T. rubrum*).

En este trabajo se evaluó la seguridad y actividad antifúngica del aceite de maravilla (nombre dado a girasol en la región) ozonizado (AMO3) frente a dermatofitos. AMO3 se generó a través de un proceso original que implica modificación del aceite previa ozonización por esterificación catalítica con alcohol. La sensibilidad fue estudiada en 41 dermatofitos por difusión en agar y micro dilución en caldo. El modelo experimental para evaluar tópicamente la seguridad del aceite, incluyó 60 ratones OF1, formando tres grupos a los cuales se les aplicó respectivamente vaselina (control), AMO3 1% y AMO3 50% (sobredosis). Luego, se indujo dermatofitosis experimental, seleccionando 75 individuos divididos en cinco grupos tratados una vez al día con placebo, crema con AMO3 al 1%, 2% y 3%, más un grupo control sin tratamiento. Este nuevo producto natural presentó actividad antifúngica frente a todas las cepas estudiadas. La concentración inhibitoria mínima fluctuó entre 0,125 y 1% mientras la concentración fungicida mínima fue de 2%. La aplicación de AMO3 no generó lesiones clínicas ni histopatológicas. Los ratones con dermatofitosis tratados con AMO3 presentaron 100% de curación clínica y 94% de promedio en curación micológica, siendo superior al grupo control y placebo ($p < 0,05$). Este producto muestra elevada actividad antimicótica y podría ser una alternativa segura para el tratamiento tópico de dermatofitos (Thomson, 2011).

Investigación clínica

Se relacionan a continuación los detalles medulares de cada uno de los estudios clínicos realizados. En orden cronológico el primero de ellos fue publicado en la Revista CNIC de Ciencias Biológicas en el Volumen 3, No 3, 1998, titulado "Aceite Ozonizado en Dermatología. Experiencia de 9 años". Su autora principal fue la Dra. Leopoldina Falcón Lincheta unido a un grupo de colaboradores. En este trabajo se hace referencia a varias enfermedades dermatológicas tratadas con aceite de girasol ozonizado (OLEOZON® tópico), entre ellas la tinea pedis. En este estudio se incluyeron 100 pacientes portadores de tinea pedis, de ellos 92 pacientes se curaron y 8 mejoraron, con diferencia significativa respecto al grupo control tratado con pomada de whitfield sin azufre, en el cual 13 pacientes se curaron, 3 mejoraron, 50 se mantuvieron igual y 34 pacientes empeoraron) (Lincheta et al., 1998). En este caso se debe analizar que en la época en que se realizó el estudio el tratamiento habitual de las micosis en el país eran las formulaciones de producción dispensarial como el Whitfield con y sin azufre, las cuales tenían limitaciones en cuanto a efectividad y seguridad, es por ello que la comparación con el OLEOZON® tópico resultó favorable a este último. No obstante, metodológicamente tiene limitaciones en el diagnóstico y en el estudio de la seguridad.

Un segundo estudio clínico titulado "Solución para la Epidermofitosis de los pies en integrantes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias", fue publicado en el año 2000 en la Revista Cubana de Medicina Militar, 29(2), 98-102, con la autoría de la Dra. Leopoldina Falcón Lincheta y colaboradores. Este ensayo clínico tuvo como objetivo generalizar el uso del OLEOZON® tópico en todos los militares que presentaban dicha afección atendidos en el Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay" en el año 1998, procedentes de consulta externa, exámenes médicos de control de salud, comisiones médicas e ingresados. Se trataron 257 pacientes y se curaron 227 (88,3%). La respuesta según forma clínica más efectiva fue en la escamosa y macerada. No se reportaron eventos adversos (Falcón et al., 2000). Este estudio, aunque tuvo una muestra mayor no fue controlado como estudios anteriores,

no contó con estudios microbiológicos confirmatorios del diagnóstico, limitándose al diagnóstico clínico. No obstante, a estas limitaciones si se tomó en cuenta la aparición de eventos adversos, lo que apoya las evidencias a favor de la seguridad del tratamiento estudiado.

El tercer ensayo clínico publicado en la revista *Mycoses*, volumen 45, durante el año 2002, se tituló "Ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis". Su autora principal fue la Dra. Silvia Menéndez y colaboradores. En este estudio se evaluó la eficacia de OLEOZON® tópico en el tratamiento de la tinea pedis en un ensayo fase III, aleatorizado, controlado, comparativo del OLEOZON® tópico versus ketoconazol en crema al 2% en 200 pacientes (100/grupo). Se utilizó el Ketoconazol 2% como medicamento en el grupo control ya que era el antimicótico más recomendado en esta época. El tratamiento fue administrado dos veces al día durante un período de 6 semanas. La eficacia se evaluó clínicamente (desaparición de todas las lesiones, con o sin resultados micológicos negativos) y micológicamente (resultados de cultivo negativos). Se obtuvo una curación clínica y micológica completa de un 75% y 81% para el OLEOZON® tópico y el ketoconazol, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos. No se reportaron eventos adversos ni sobreinfecciones bacterianas. Los pacientes fueron evaluados seis meses después de finalizar el tratamiento y no se observó recurrencia en el grupo tratado con OLEOZON® tópico. Se concluyó que el OLEOZON® tópico puede ser un medicamento antimicótico alternativo eficaz y de bajo costo (Menéndez et al., 2002).

Seis años después se publicó un cuarto ensayo clínico (que puede considerarse una extensión del que anteriormente se discutió) en la revista *Internacional de Ozonoterapia* en el año 2008, titulado "Seguridad del OLEOZON® tópico en el tratamiento de la tiña pedis". Su autora principal fue la Dra. Silvia Menéndez y colaboradores. Este fue ensayo clínico multicéntrico, abierto, fase IV que tuvo como objetivo evaluar las experiencias adversas asociadas con el uso del OLEOZON® tópico en los pacientes con tinea pedis. Se diseñó un formulario de informe de experiencias adversas que especificaba las más comúnmente asociadas al OLEOZON® tópico. Se trataron los pacientes con OLEOZON® tópico dos veces por día durante seis semanas. Del total de 2596 pacientes incluidos en el estudio, 2165 (83,4%) culminaron el tratamiento. La principal causa de abandono fue la asistencia escasa a la evaluación clínica (431 pacientes; 16,6%), seis pacientes (0,3%) reportaron experiencias adversas. Las experiencias adversas frecuentemente informadas fueron la sensación de quemadura superficial, prurito y eritema de intensidad leve. Estos eventos adversos fueron evaluados como de posible relación directa con el OLEOZON® tópico. Teniendo en cuenta el número de pacientes que finalizaron el tratamiento, se logró una eficacia de 92,7% (2007 pacientes curaron) (Menéndez et al., 2008). Al ser un estudio Fase IV con mayor muestra que el descrito anteriormente aportó una mejor valoración del OLEOZON® tópico respecto a su seguridad.

En el año 2011 se publicó un quinto estudio en la *Revista Información Científica*, cuyas autoras fueron la Dra. Gloria Abijana Damién y la Dra. Nivia Rojas Caraballo. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del OLEOZON® tópico en pacientes con Epidermofitosis atendidos en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" de Guantánamo, entre los meses de enero a diciembre de 2009. Se escoge ya que la epidermofitosis de los pies es análoga al término tinea pedis como se explicó al inicio del estudio. El universo estuvo constituido por 165 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de Epidermofitosis. Se aplicó el tratamiento de forma tópica, 2 veces/día durante cuatro semanas, con una consulta de seguimiento a la segunda semana y una consulta final a las cuatro semanas de tratamiento. Predominó el sexo masculino y grupo de edad entre 15-34 años; prevaleció la variedad clínica escamosa, con mejor respuesta al tratamiento; el *Trichophyton rubrum* fue el agente causal más común en el estudio micológico realizado, el mayor porcentaje de los pacientes mostró curación clínica o mejoría al finalizar el tratamiento y no se reportaron eventos adversos en el curso del mismo. En la evolución clínica de los pacientes se observó curación en el 89% (147/165 pacientes incluidos) (Abijana Damién & Rojas Caraballo, 2011).

Posteriormente, un sexto estudio relacionado con el tema se publicó en la *Revista Información Científica* durante el año 2014. La autoría fue de la Lic. Caridad Romero Barrientos y Dra. Aymara Laugart Wilson y un equipo de colaboradores. Se realizó un estudio sobre el uso de OLEOZON® tópico en pacientes con Epidermofitosis atendidos en la consulta de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" de Guantánamo, en el período marzo 2009-febrero 2011. El objetivo de este estudio fue determinar la evolución clínica y la aparición de experiencias adversas. Se trabajó con una muestra de 341 pacientes, la cual fue dividida en dos grupos; un grupo A integrado por 241 pacientes que recibieron tratamiento con OLEOZON® tópico y un grupo B de 100 pacientes que recibieron tratamiento convencional con acriflavina y ketoconazol. Se analizaron variables como: grupo edad, sexo, formas clínicas, evolución clínica, experiencias adversas. Se realizaron evaluaciones a la cuarta semana y a la sexta semana de tratamiento. El mayor porcentaje de los pacientes perteneció al sexo masculino y al grupo de edades entre 15-32 años. La variedad clínica predominante fue la escamosa, con

mejor respuesta al tratamiento. La curación clínica fue de 79% en el grupo tratado con OLEOZON® tópico y 73% en el grupo control tratado con acriflavina y ketoconazol. No hubo diferencias significativas en la evolución clínica entre ambos grupos y no se reportaron eventos adversos (Barrientos et al., 2014).

Un séptimo estudio clínico de autores chinos en el año 2018, titulado "Eficacia de la combinación de agua ozonizada con aceite para el tratamiento de la tinea pedis". Este fue reportado en el sitio europepmc.org (Revista de la Universidad Central de Ciencias Médicas del Sur de China). Su autor principal fue Jianyun Lu y colaboradores. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia combinada con agua y aceite ozonizado en pacientes con tinea pedis. Se incluyó un total de 60 pacientes con tinea pedis, los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: un grupo control tratado con clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol una vez al día y un grupo tratado con un baño de agua ozonizada y luego con una aplicación tópica de aceite ozonizado una vez al día. El tiempo de tratamiento fue de cuatro semanas. Se recogieron datos clínicos y de laboratorio para ambos grupos al final de la primera semana, la segunda semana y la cuarta semana de tratamiento. Después de cuatro semanas de tratamiento, 6 pacientes fueron positivos en el grupo control determinado por examen micológico mientras que 1 paciente fue positivo en el grupo de ozono, sin diferencias significativas entre los grupos ($p > 0,05$). Se obtuvieron cambios en cuadro clínico al final de la primera, la segunda y la cuarta semana y no mostraron diferencias significativas entre los grupos en los tres puntos temporales diferentes ($p > 0,05$). No se reportaron eventos secundarios. Se concluyó que la combinación del lavado con agua ozonizada y la posterior aplicación de aceite de girasol ozonizado mostró una eficacia superior, además de resultar seguro y bien tolerado (Jianyun et al., 2018). Este estudio tiene como alternativa novedosa la combinación de dos modalidades del uso de la ozonoterapia: lavado previo con agua ozonizada y posterior uso de aceite ozonizado. Su resultado final es el mejor de los estudios revisados lo que sugiere que la combinación de estas dos modalidades es válida y segura.

El octavo artículo de investigación clínica fue de procedencia mexicana publicado en Medigraphic.com, en el año 2021 relacionado con el aceite de oliva ozonizado. Sus autores fueron Víctor Fernando Muñoz-Estrada y Rosalba Muñoz-Muñoz. Este ensayo clínico controlado y aleatorizado incluyó 189 pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de tiña de pie, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. Al primer grupo de pacientes se le indicó ketoconazol en crema al 2% y al segundo grupo se le indicó aceite de oliva ozonizado (1000 mEq/L). La variedad clínica más frecuente fue la interdigital y el agente que se aisló con mayor frecuencia fue *Trichophyton rubrum*. El 77,8% de los pacientes tratados con ketoconazol (74 pacientes) lograron la curación completa a las cuatro semanas de tratamiento, mientras que el 74,4% de los pacientes tratados con aceite de oliva ozonizado también lo lograron, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (Muñoz et al., 2022).

Recientemente, se publicó en Journal of Mycology and Infection de los autores Alacán L. et al, 2024) un noveno ensayo clínico multicéntrico, comparativo, abierto, aleatorizado con grupos paralelos que tuvo como objetivo evaluar y comparar la eficacia del OLEOZON® tópico versus el ketoconazol y la terbinafina, así como su seguridad y tolerabilidad. Como variable primaria de eficacia se prefijó la tasa de curación clínica y micológica. El estudio incluyó 300 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Epidermofitosis, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos que recibieron OLEOZON® tópico, o ketoconazol, o terbinafina, respectivamente, cuyas características basales fueron similares. La edad promedio de la población de estudio fue de 51 años y la distribución por sexo mostró un predominio de pacientes del sexo masculino 203/300 (67,7%). Al culminar las seis semanas, el tratamiento con OLEOZON® tópico produjo una tasa de curación clínica y micológica total (variable primaria de eficacia) en el 78% (78/100) de los pacientes, similar a la eficacia lograda en los grupos tratados con ketoconazol (78%, 78/100 pacientes) y terbinafina (77%, 77/100 pacientes), mientras que otro 16% (16/100) de los pacientes tratados con OLEOZON® tópico logró una curación clínica parcial (presencia de lesiones mejoradas), similar a la lograda en los grupos tratados con ketoconazol y terbinafina de un 15% (15/100 pacientes/grupo). Solo siete pacientes del grupo tratado con OLEOZON® tópico (7%) no lograron la curación clínica, seis pacientes en el grupo tratado con ketoconazol (6%) y ocho pacientes en el grupo tratado con terbinafina (8%). El 87% de los pacientes (87/100) tratados con OLEOZON® tópico logró la curación micológica total, mientras que la eliminación completa de los dermatofitos se logró en el 88% de los pacientes (88/100) tratados con ketoconazol y en el 89% de los pacientes tratados con terbinafina (89/100).

Respecto al tiempo de curación (variable secundaria de eficacia), de los 233 pacientes con curación clínica total, 10 pacientes (4,3%) se curaron completamente a las 2 semanas de tratamiento, 58 pacientes (24,9 %) a las 4 semanas de tratamiento y 164 pacientes (70,4%) a las 6 semanas de tratamiento, con un comportamiento similar en los tres grupos (Alacán et al., 2024).

El último estudio clínico fue publicado en el 2024 en la revista Investigación Clínica por Natalia Soucre y colaboradores. Su título es: La eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con micosis superficiales (Soucre et al. 2024). El objetivo fue evaluar la eficacia del uso de aceite de girasol ozonizado en el tratamiento de micosis superficiales en pacientes de la consulta externa de Micología en el Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas, Instituto Autónomo de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Se realizó un estudio experimental descriptivo transversal, donde se evaluaron 36 pacientes con diagnóstico de micosis superficial y 10 sujetos sanos. Del grupo de 36 pacientes, 26 fueron tratados con aceite de girasol ozonizado (AGO) y 10 pacientes con aceite de girasol sin ozonizar (AGNO). Los 10 individuos sanos representaron el control de sensibilidad al AGO. Las micosis superficiales más frecuentes evaluadas en el grupo de AGO fue tinea corporis (31%), seguido de estomatitis subprotésica (23%) y para el grupo de AGNO tinea pedis (50%); en cuanto al agente etiológico se evidenció una mejoría con el tratamiento de AGO del 86% para *Candida albicans* y 60% para el complejo *Trichophyton rubrum* a la semana 8 de tratamiento. Se concluyó que el efecto antifúngico del AGO es mayor para el género *Candida spp* que para los dermatofitos, evidenciándose una mejoría total de las lesiones con seis semanas de tratamiento. Este estudio a pesar de ser el más actualizado, se considera de baja calidad metodológica por lo que su data no fue tomada en consideración para los análisis realizados en la discusión de los resultados de este trabajo.

DISCUSIÓN

Las micosis superficiales son infecciones cutáneas producidas por distintos grupos de hongos patógenos para el hombre. Constituyen una de las primeras causas de morbilidad dermatológica. Dentro de ellas se encuentra la Tinea pedis que por estudios realizados se conoce que es la más frecuente llegando a afectar el 3% de la población mundial (Leung, Barakin, Lam, & Fon Leong, 2023). El tratamiento farmacológico propuesto por la medicina convencional se basa desde la década de los 90 del siglo XX en el uso de los imidazoles como el ketoconazol y posteriormente de la Terbinefrina, se consideran de eficacia y seguridad variables. (Nocua-Báez et al., 2020). Revisiones de la primera década del siglo XXI concluyeron que no se detectaron diferencias significativas entre la terbinafina y el itraconazol, el fluconazol y el itraconazol, el fluconazol y el ketoconazol, ni entre la griseofulvina y el ketoconazol, aunque los ensayos generalmente fueron pequeños (EM Bell-Syer et al., 2012). Es por ello que los estudios clínicos comparados expuestos en el artículo presente se han hecho fundamentalmente con estos fármacos.

La alta incidencia de la tinea pedis ha hecho que los pacientes usen tratamientos no farmacológicos como ha sido el uso de plantas medicinales, colonia, agua salada, el vinagre y la henna (Kara, 2020). En algunas culturas, las terapias complementarias y alternativas son populares para el tratamiento de la tiña del pie. Se ha demostrado que una amplia variedad de productos derivados de plantas medicinales tiene actividad antifúngica y algunos efectos terapéuticos sobre la tinea pedis. Estos incluyen extracto de cebolla roja (*Allium cepa* L.). También el uso efectivo de formulaciones a partir de plantas chinas ha sido de demostrada efectividad (Leung et al., 2023).

El uso de otros productos de origen natural como es el caso de los Aceites Ozonizados (AO) han ido ganando espacio en el tratamiento antifúngico, siendo documentado su uso en informe que data de 1859 (Thompson, 1859). En Cuba en la década de los 90 del Siglo XX se comenzó el estudio de AO. Los estudios toxicológicos realizados con aceite de girasol ozonizado han abarcado diversas áreas, incluyendo análisis histológicos, mutagenicidad, genotoxicidad y teratogenicidad, los cuales han demostrado la seguridad de este tipo de productos (Jang I. et al., 2006; Zamora et al., 2007). Desde la década de 1990, los aceites vegetales ozonizados han sido objeto de investigación en dermatología, evidenciando resultados positivos en su uso para tratar la tinea pedis (Falcón et al., 1998; Daud et al., 2011; Valacchi et al., 2013). Además de su actividad antimicrobiana asociada (Lezcano et al., 1999), estos estudios han facilitado la comercialización de cosméticos y medicamentos que contienen aceites ozonizados. Un ejemplo destacado es el OLEOZON®, un aceite de girasol ozonizado desarrollado en el Centro de Investigaciones del Ozono de Cuba, que ha sido registrado para el tratamiento tópico de la epidermofitosis (Menéndez et al., 2008; Moleiro et al., 2006; Machado A., 2022). Estos avances subrayan el potencial terapéutico del aceite ozonizado en el manejo de infecciones cutáneas y su seguridad para el uso clínico.

Los resultados de los estudios clínicos publicados predominan sobre las revisiones y estudios pre-clínicos. Se encontraron once estudios clínicos (publicados en el período comprendido entre el año 1998 y el presente año 2024), de ellos cinco son ensayos clínicos controlados y la mayoría utilizó como tratamiento el aceite de girasol ozonizado, ya que solo uno utilizó como tratamiento el aceite de oliva ozonizado. Los estudios clínicos tuvieron características diversas, lo que hace que, aunque puedan ser comparados, cualquier comparación tiene riesgo de sesgo.

Al analizar el desarrollo histórico de los estudios analizados se observa que se realizó una evaluación clínica de los pacientes desde los primeros estudios. La evaluación micológica, el estudio de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con aceites ozonizados fue perfeccionándose en el tiempo (Figura 1). Se observó una tendencia creciente a complementar la evolución clínica con la micológica para establecer una mejor evaluación de la eficacia. Esto ha llevado al perfeccionamiento metodológico de los diseños en los tres últimos estudios, donde además de evaluar la eficacia se evaluó la seguridad y tolerabilidad.

La muestra de pacientes incluida en los estudios clínicos fue variable (Figura 2), oscilando de 60 pacientes (Jianyun L., 2018) a 2596 pacientes (Menéndez S., 2008). En ello ha incidido la alta incidencia de esta enfermedad micótica y el tipo de estudio realizado. Por ejemplo, en el caso del estudio de la Dra. Silvia Menéndez en el año 2002 (200 pacientes) se trató de un ensayo clínico Fase III, controlado y aleatorizado, mientras que el de la misma autora en el 2008 (2596 pacientes) fue un estudio Fase IV, estudio donde ya el OLEOZON® tópico está introducido en la práctica clínica.

El tiempo de tratamiento establecido en los estudios clínicos osciló entre las 4 y las 6 semanas de tratamiento (Figura 3), confirmándose en los últimos estudios que 6 semanas es un tiempo óptimo. Para ello se tuvo en cuenta el criterio del estudio donde se emplea el aceite de girasol ozonizado (Alacán et al., 2024) y el otro estudio donde se emplea el aceite de oliva ozonizado (Muñoz V., 2021), no contemplando otra variable adicional.

Con respecto al porcentaje de eficacia alcanzado con el tratamiento con aceites ozonizados (Figura 4) se observó que hay valores que se extienden de un rango de 74% (Alacán L., 2024) al 96% (Jianyun, 2018). El análisis del desarrollo histórico de los ensayos clínicos realizados permite analizar que hay factores en el diseño metodológico que han incidido en estos resultados:

- Tomar como criterio de eficacia solo la evolución clínica sin realizar el análisis micológico (Lincheta et al., 1998).
- La aplicación de tratamiento por cuatro semanas (cuando estudios previos habían demostrado que seis semanas era una pauta de tratamiento en cuanto al tiempo) seguido de una evaluación final donde no se repitió el estudio micológico evolutivo, por lo que la eficacia solo fue determinada por un criterio clínico, esto hace que el 89% de eficacia sea relativo, ya que la evolución clínica se puede mostrar primero que la micológica (Abijana Damién & Rojas Caraballo, 2011).
- La asociación al tratamiento de otra intervención como fue el lavado previo de las lesiones con agua ozonizada (Jianyun, 2018). En este caso fue el mejor resultado alcanzado (96%), lo cual es prometedor para la práctica médica.

No obstante, resulta evidente que excepto en el estudio de 1998 donde la eficacia del aceite de girasol ozonizado fue muy superior con respecto al control (Whitfield sin azufre), en el resto de los estudios donde fue comparado con varias opciones terapéuticas (ketoconazol y terbinafina) el aceite de girasol ozonizado mostró una eficacia comparable, sin diferencias significativas entre grupos desde el punto de vista estadístico.

En tres de los estudios clínicos se tuvo en cuenta la aparición de eventos adversos imputables al uso de los medicamentos comparados. En el caso de los aceites ozonizados se identificaron eventos como el prurito, eritema, ardor en la zona en que fue usado el producto, sepsis sobreañadida, linfangitis y empeoramiento de las lesiones, aunque el reporte de estos en los estudios clínicos realizados no fue significativo (Figura 5).

Los estudios coinciden en que el prurito y el eritema pueden aparecer como resultado del uso de los aceites ozonizados, sin llegar a ser un efecto grave o severo. De hecho, en los eventos evaluados estos se clasificaron como leves y moderados, los cuales fueron tratados y no dejaron secuelas. Si existiera preocupación por el efecto antiséptico por su acción sobre el microbioma de la piel, se demostró que el efecto antiséptico de los aceites ozonizados provoca la ruptura de la ósmosis de las bacterias, lo que impide su proliferación, al depender las bacterias colonizadoras de contaminación externa y de un medio en estado de flora debilitada no presentan un problema para ser erradicadas (Travagli, 2009), al contrario, la microbiota normal propia crece con normalidad y rapidez recuperándose el nicho microbiológico autóctono y restaurando el equilibrio de la piel (Zeng et al., 2020). También resulta útil el efecto de los aceites ozonizados como estimuladores del proceso de cicatrización, a la vez que hidratan la piel y no afectan su elasticidad (Stable, 2021).

Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión o en las tomadas en consideración para la discusión de los resultados encontró riesgos dermatológicos humanos significativos asociados con el agua o el líquido ozonizados, aunque fueron tomados en consideración en varios de los ensayos clínicos analizados (Alacán Pérez et al., 2024; Menéndez S. R., 2008; Lu J, 2018). Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra de la mayoría de estos estudios, se recomiendan estudios clínicos adicionales a corto y largo plazo diseñados específicamente para evaluar los riesgos dermatológicos de los líquidos ozonizados. (León et al., 2022).

CONCLUSIONES

Como resultado de la revisión de informes de estudios preclínicos y clínicos se ha determinado que los aceites ozonizados resultan eficaces en el tratamiento de la tiña pedis. El tiempo óptimo de tratamiento es de seis semanas con dos aplicaciones por día, siendo comparable con el ketoconazol y la terbinafina. La aplicación de estos productos ha resultado segura y bien tolerada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaron, D. (2023). Tiña del pie (pie de Atleta). Obtenido de Manual MSD. Versión para profesionales: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/infecciones-mic%C3%B3ticas-cut%C3%A1neas/ti%C3%B1a-del-pie-pie-de-atleta>
- Alacán Pérez, L., Fernández Travieso, J., González Pla, E., González Liriano, Y., Gray Lovio, O., Sanler Wong, E., & Rodríguez Ordaz, M. (2024). Comparative Study of the Efficacy and Safety of the Ozonated Sunflower oil, Ketoconazole and Terbinafine in Patients with Dermatophytosis. *J Mycol Infect*, 29(3), 98-107.
doi:<https://dx.doi.org/10.17966/JMI.2024.29.3.98><https://www.kci.go.kr/kciportal/landing/article.kci?artd=ART003127481>
- Abijana Damién, G., & Rojas Caraballo, N. (julio-septiembre de 2011). *Revista Información Científica*, 71(3). Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/5517/551757296003.pdf>
- Balea, A., Ciotlăuş, I., & Pojar-Feneşan, M. (2023). Comparative Chemical and Antimicrobial Characterization of Non-Ozonated and Ozonated Vegetable Oils. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, 1, 285–301. doi:<https://doi.org/10.24193/subbchem.2023.1.21>
- Balfour, J. F. (1992). Terbinafine. *Drogas*, 43, 259–284. doi:<https://doi.org/10.2165/00003495-199243020-00010>.
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199243020-00010&ved=2ahUKEwjf14utxZuKAXiMdAFHT7GA4cQFnoECBQQAQ&usg=AOvVaw0wH490VRmxF1f9FdWW_Avh
- Barrientos, C. R. (2014). Uso de Oleozón en epidermofitosis en el Hospital General Docente de Guantánamo. *Revista Información Científica*, 84(2)(2), 309-317. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6145429.pdf>
- Boy, R. C. (s.f.). Ketoconazol. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 57-58. Obtenido de <https://revistas.unav.edu/index.php/revista-de-medicina/article/download/5943/5155>
- Coheña Jiménez, M. C. (2020). Eficacia clínica en el tratamiento tópico de la tinea pedis: revisión sistemática. *Podología Clínica*, 21(4), 112-117. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7884913>
- Daud, V., Mitoi Ykko Ueda, S., Navarini, A., & Jenné Mímica, L. M. (2011). THE USE OF OZONIZED OIL IN THE TREATMENT OF DERMATOPHITOSIS CAUSED BY MICROSPORUM CANIS IN RABBITS. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42, 274-281. Obtenido de <https://www.scielo.br/j/bjm/a/WSNZ7pvt5qmpmXLcB88JVtS/?format=pdf&lang=en>
- Díaz Gómez, M. (2010). Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas*, 41, 1-12. <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220509050.pdf>
- EM Bell-Syer, S., M Khan, S., & Torger, D. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(Art. No.: CD003584.). doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003584.pub2><https://www.scielo.br/j/spmj/a/3HbdLwLDxRmMXMKVjJSxGnK/>.
- Falcón Lincheta, L. D. (2000). Solución para la epidermofitosis de los pies en integrantes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 29(2), 98-102. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572000000200004&script=sci_arttext
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572000000200004&script=sci_arttext
- Gómez, M. F. (2010). Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 41, 1-12. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220509050.pdf>

- Gupta, I. A. (2022). Investigation on utility of some novel terpenes on transungual delivery of terbinafine for the management of onychomycosis. *Dermatology practical & conceptual*, 12(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9681271/>
- Jang, I. L. (2006). Evaluation of Antimicrobial Activity and Mutagenicity of Ozonized Olive Oil. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 38(6), 805-809. <https://koreascience.kr/article/JAKO200636038095129.pdf>
- Kara Polat, A. A. (2020). Actitudes, comportamientos y opiniones sobre agentes no farmacológicos en pacientes con tiña del pie. , 33(6), e14041. *Terapia Dermatológica*. doi:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ab>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.14041>
- Leung , A., Barakin, B., Lam , J., & Fon Leong, K. (2023). .Tinea pedis: una revisión actualizada. Contexto de las drogas. doi:10.7573/dic.2023-5-1. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37415917/&ved=2ahUKEwiohbmTxZuKAxUt48kDHRe9HfgQFnoECBcQAQ&usq=AOvVaw0VTftZQnrVNN_EWpm4F0Cm
- Leon, B. R. (2022). Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. *International Wound Journal*, 19(7), 1901-1910. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/iwj.13760>
- Lezcano, I. P. (1999). Ozone Inactivation of Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Shigella sonnei and Salmonella typhimurium in Water. *The Journal of the International Ozone Association*, 21(3), 293-300. Obtenido de <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01919519908547242>
- Lincheta, L. F. (1998). Aceite ozonizado en Dermatología. Experiencia de 9 años. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 29(3), 192-195. Obtenido de <https://ozoderm.co/a/fotos/p64.pdf>
- Lu J, G. M. (2018 Feb). Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 43(2), 147-151. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.007. PMID: 2955959. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559597/&ved=2ahUKEwjcpujpxJuKAxXZ4ckDHQhBOtAQFnoECBYQAQ&usq=AOvVaw0a-JSnReDar3pfQvzIQVN>
- Machado, A. U. (2022). Eficacia y seguridad de la ozonoterapia para los trastornos dermatológicos: una revisión de la literatura de los ensayos clínicos. *Revista India de Dermatología*, (4), 479. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/art>
- Martínez Sánchez, G. (2021). Racional científico para las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. Vol. 11, n° 1, pp. *Ozone Therapy Global Journal*, 11(1), 201-237. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7943332.pdf>
- Menéndez, S. F. (2002). Eficacia del aceite de girasol ozonizado en el tratamiento de la tiña del pie. *Micosis*, 45(7), 329-332. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1439-0507.2002.00780.x>
- Menéndez, S. R. (2008). Safety of topical Oleozon® in the treatment of tinea pedis: phase IV clinical trial. *International Journal of Ozone Therapy*, 7(1), 55-59. <https://oleozon.rs/Safety%20of%20Oleozon%20in%20the%20Treatment%20of%20Tinea%20Pedis%20-%20Phase%20IV%20Clinical%20Trial.pdf>
- Muñoz-Estrada, V. F.-M. (2022). Eficacia del tratamiento tópico de la tiña del pie con aceite de oliva ozonizado vs ketoconazol 2%. . *Revista Médica de la Universidad Autónoma de Sinaloa REVMEDUAS*, 11(3), 177-18. Obtenido de <https://www.medigraphic.com>
- Nenoff, P., Kruger, K., Schaller, J., & Ginter-Hanselmayer, G. (2014). Mycology–an update. Part 1: Dermatofungal diseases: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12(9), 749-777. Recuperado el 29 de octubre de 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.12245>
- Nocua-Báez, L. C., Uribe-Jerez, P., Tarazona-Guaranga1, L., Robles, R., & Cortés, J. A. (junio de 2020). Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev. chil. infectol*, 37(3). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182020000300219&script=sci_arttext&tlng=en.
- Oufa, S., Moussa, T., Abd-Elmegeed, A., & Eltahlawy, S. (abril de 2016). Anti-fungal potential of ozone against some dermatophyte. *Braz J Microbiol*, 47(3), 697–702. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.04.014>.

- https://scholar.google.es/scholar?output=instlink&q=info:11JAstw66IMJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5&scillfp=848581570630420526&oi=lle
- Puxeddu, S., Scano, A., Andrea Scorciapino, M., Delogu, I., Vascellari, S., Ennas, G., . . . Angius, F. (2024). Physico-Chemical Investigation and Antimicrobial Efficacy of Ozonated Oils: The Case Study of Commercial Ozonated Olive and Sunflower Seed Refined Oils. *Molecules*, 29, 679. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules29030679>
- Sánchez, G. M.-D. (2012). Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. . *Ozone Therapy Global Journal*, 2(1), 121-139. Obtenido de <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/download/18>
- Soucre, N., Bracho, V., & Cavallera, E. (2024). La eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con micosis superficiales. *Invest Clin* , 65(3), 294 - 307. doi:<https://doi.org/10.54817/IC.v65n3a03>.
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://ve.scielo.org/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0535-51332024000300294&ved=2ahUKEwie9PvExJuKAxVBM9AFHeVXHT4QFnoECB0QAQ&usg=AOvVaw35uT9CZCoNMwcLuJZxgfyv
- Stable-García Y, Z. R. (2021). Efecto cicatrizante de los aceites ozonizados sobre lesiones de la piel. . *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 52(2), 174-186. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24502021000200174&script=sci_arttext
- Tapia, A. S.-S. (2012). La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Ozone Therapy Global Journal*, 2(1), 163-198. Obtenido de <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/viewFile/23/29>
- Thompson, T. (23 de Julio de 1859). Observation of de medicall admtration of ozoniosed oil. *Br Med J.*, 1(134), 593–594. Recuperado el 30 de octubre de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2252145/>
- Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. *Mediators of Inflammation*, 2010(Article ID 610418), 9 pages. doi:doi:10.1155/2010/610418.<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1155/2010/610418>
- Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S., & Dosio, F. (2020). Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in TopicalApplications. Their Characterization, CurrentApplications, and Advances in ImprovedDelivery Techniques. *Molecules*, 25(334), 2-24. doi:10.3390/molecules25020334. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31947580/&ved=2ahUKEwiUm8D4wpuKAxUz5ckDHYuHCFQQFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw3J8aYMM_C_IwWnC97eRVtM
- Valacchi, G. Z. (2023). Valacchi, G., Zanardi, I., Lim, Y., Belmonte, G., Miracco, C., Sticozzi, C., ... & Travagli, V. (2013). Ozonated oils as functional dermatological matrices: Effects on the wound healing process using SKH1 mice. *International Journal of Pharmaceutics*, 458(1), 65-73. Obtenido de https://www.academia.edu/download/42972121/Ozonated_Oils_As_Functional_Dermatologic20160223-13552-pdykwq.pdf
- Zamora Rodríguez, Z. B. (2007). El mecanismo antioxidante está implicado en los efectos gastroprotectores del aceite de girasol ozonizado en las úlceras. *Mediadores de la inflamación*. Obtenido de <https://downloads.hindawi.com/journals/mi/2007/065873.pdf>
- Zeng J, D. J. (8 de Mar de 2020). Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol*, 106-191. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106191. Epub 2020 Jan 24. PMI. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576919321873>

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses