

# La eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de pacientes con micosis superficiales.

Natalia Soucre<sup>1</sup>, Verónica Bracho<sup>1</sup>, Primavera Alvarado<sup>2,3</sup> y Elsy Cavallera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Micología. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** micosis superficiales; aceites ozonizados; antifúngico; ozono.

**Resumen.** Las micosis superficiales constituyen uno de los principales motivos de consulta en el área dermatológica. En los últimos años se ha comprobado en diferentes países la efectividad terapéutica de los aceites ozonizados en infecciones micóticas por su amplio espectro germicida y antifúngico. 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.

## The efficacy of ozonated oils in the treatment of patients with superficial mycosis.

*Invest Clin* 2024; 65 (3): 294 – 307

**Keywords:** superficial mycoses; ozonated oils; antifungal; ozone.

**Abstract.** Superficial mycoses are one of the main reasons for consultation in the dermatological area. In recent years, the therapeutic effectiveness of ozonated oils in fungal infections has been verified in different countries due to its broad germicidal and antifungal spectrum. The objective is to evaluate the efficacy of the use of ozonated sunflower oil in the treatment of superficial mycoses in patients of the Mycology consultation at the Dermatology Service of the Hospital Vargas de Caracas, Instituto Autónomo de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. A cross-sectional descriptive, experimental study was conducted, where 36 patients diagnosed with superficial mycosis and ten healthy subjects were evaluated. Of the group of 36 patients, 26 were treated with ozonated sunflower oil (AGO) and ten patients with non-ozonized sunflower oil (AGNO). Ten healthy individuals represented the AGO sensitivity control. The most frequent superficial mycosis evaluated in the AGO group was *tinea corporis* (31%), followed by denture stomatitis (23%) and for the AGNO group, *tinea pedis* (50%). Regarding the etiologic agent, an improvement with the AGO treatment of 86% for *Candida albicans* and 60% for the *Trichophyton rubrum complex* was evidenced at week eight of treatment. It is concluded that the antifungal effect of AGO is more significant for the genus *Candida* spp than for dermatophytes, evidencing a total improvement of the lesions with six weeks of treatment.

*Recibido:* 05-09-2023

*Aceptado:* 26-04-2024

### INTRODUCCIÓN

Las micosis superficiales son infecciones fúngicas que afectan la piel, las uñas y el cabello. Son causados por dermatofitos, mohos y levaduras. Estas infecciones fúngicas son de distribución geográfica cosmopolita y predominan en las regiones tropicales y subtropicales<sup>1,2</sup>. En cuanto a los factores predisponentes se encuentran los malos hábitos higiénicos, el hacinamiento, acondicionamiento físico, el uso de zapatos cerrados y ropa sintética<sup>3,4</sup>. En el caso de pacientes con procesos crónicos o debilitantes como la diabetes, las micosis superficiales se incrementan y se extienden con facilidad. Aunque no

causa mortalidad, se sabe que se asocia con una alta morbilidad que puede ser psicológica o física. Esto afecta la calidad de vida de las personas infectadas lo que repercute negativamente en su situación laboral, afectiva y social. Tales infecciones están aumentando a escala mundial y, por lo tanto, son motivo de grave preocupación en todo el mundo<sup>5</sup>.

A lo largo de los años se han incluido diferentes métodos terapéuticos para las micosis superficiales, entre las cuales existe la ozonización de aceites vegetales, lo cual se logra utilizando el ozono (O<sub>3</sub>), el cual se caracteriza por ser una molécula inestable compuesta por tres átomos de oxígeno. Cada átomo de oxígeno liberado se une a otra mo-

lécua de oxígeno ( $O_2$ ) formando moléculas de  $O_3$ . En condiciones normales es muy soluble en agua, 20 veces más soluble que el oxígeno, como es una molécula bastante inestable, su vida media en agua es de 20 minutos aproximadamente, limitando su uso por este medio. Por otro lado, es soluble en aceites comerciales, al unirse la molécula de ozono a los dobles enlaces de los ácidos insaturados, hace que esta se vuelva más estable y puede permanecer unida inclusive hasta dos años. El potencial de oxidación del ozono es de 2,07 Voltios, es uno de los potenciales más elevado en la tabla de los potenciales de oxidación, superado solamente por el potencial del flúor cuyo valor es de 2,87 Voltios <sup>6,7</sup>. El gas ozono ( $O_3$ ) es un potente oxidante lo que lo convierte en un potente agente germicida, fungicida y viricida. Actualmente, se conoce sus efectos antiinflamatorios <sup>8</sup>, anti-oxidantes <sup>9</sup> y cicatrizantes <sup>10</sup>. Por lo tanto, la ozonoterapia se ha sugerido como un tratamiento alternativo en odontología y en campos médicos, como la dermatología. Se ha propuesto su uso en casos de acné, eczema, dermatitis atópica, psoriasis, herpes zoster, pioderma, micosis, y también en la cicatrización de heridas en la piel <sup>10</sup>.

En la búsqueda de tratamientos alternativos para las micosis superficiales, se planteó un ensayo clínico para evaluar la eficacia del uso de aceites 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.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio del tipo experimental, descriptivo y de corte transversal, para evaluar pacientes con diagnóstico presuntivo de micosis superficiales. Estos fueron atendidos en la consulta externa de Micología del Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas, Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit.

**Población y muestra:** Se evaluaron 36 pacientes con diagnóstico presuntivo de micosis superficiales, 26 fueron tratados con aceite de girasol ozonizado (AGO), 10 con aceite de girasol sin ozonizar (AGNO). Adicionalmente, se incluyeron 10 individuos sanos, como controles, a quienes se les colocó aceite de girasol ozonizado para evaluar la sensibilidad del producto, durante el lapso de octubre a diciembre de 2019.

Con aprobación del comité de Bioética del Instituto autónomo de Biomedicina Dr. Jacinto Convit y, previo consentimiento informado de cada paciente, se recolectó la información clínico-epidemiológica de cada paciente (edad, sexo, procedencia, antecedentes personales, presentación clínica, mejoría clínica, duración del tratamiento, efectos adversos y recidivas).

### Criterios de inclusión:

- Se seleccionaron pacientes con micosis superficiales no complicadas, que no comprometían la salud ni la vida de los pacientes, mientras se realizó el estudio.
- Pacientes de ambos géneros. En edades entre 5 y 70 años.
- Los pacientes en edad pediátrica (<12 años) recibieron solo el tratamiento de aceite de girasol ozonizado.
- Pacientes que aceptaron voluntariamente participar en el estudio, previo consentimiento informado.
- Sin tratamientos previos con antimicóticos tópicos y sistémicos.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades mentales que impidieran su colaboración con el estudio y condiciones del mismo.
- Pacientes con micosis superficiales muy extensas o que afectaran uñas y pelo ya que éstas ameritan tratamiento sistémico.

- Pacientes VIH positivos.
- Pacientes menores de 2 años o mayores de 80 años.

Preparación del aceite ozonizado: Se utilizaron aceites purificados refinados de girasol de uso comestible. El equipo TA-600 fue el elegido para la ozonización del mismo. La capacidad de generación de ozono fue de 6 gr/hora. El método de ozonización fue de difusión por burbujeo y agitación. Se sumergió un difusor poroso en una mezcla agua-aceite y se agitó mecánicamente de forma constante durante todo el tiempo de ozonización. Los poros del difusor fueron de tamaño controlado, a fin de proporcionar burbujas que pudieron interaccionar, con cierta eficacia, con las gotas del aceite de girasol dispersas en la fase acuosa <sup>6</sup>.

Toma de muestra: Una vez seleccionado el paciente, se realizó la limpieza de la zona afectada con alcohol isopropílico al 70% para remover contaminantes, luego se practicó escaficado de la piel afectada utilizando hoja de bisturí número 15, recolectando el material (polvo o escama) sobre un porta-objeto.

#### **Estudio micológico:**

Examen directo: Las muestras obtenidas se impregnaron con una gota del colorante clorazol Black-E y encima se colocó un cubre objeto, se esperó 5 minutos y se observó al microscopio de luz, para la detección de estructuras fúngicas (hifas y blastoconidias).

Cultivo micológico: El material recolectado (escamas), se cultivó en los medios agar Sabouraud o de lactrimel, ambos suplementados con cloranfenicol al 5%. Los cultivos fueron incubados de 25 a 30°C durante 4 semanas aproximadamente. Posteriormente, en los cultivos donde hubo crecimiento, se determinó el agente etiológico, según las características macroscópicas y microscópicas <sup>11</sup>.

Ensayo clínico: El tratamiento con aceite ozonizado se indicó una frecuencia de dos veces al día en la zona afectada, por un máxi-

mo de 8 semanas. La evolución clínica de los pacientes fue evaluada por dos residentes del último año del postgrado de Dermatología y un especialista en Dermatología del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit.

Los pacientes tratados con aceite de girasol ozonizados y sin ozonizar después de 2 semanas sin mejoría clínica, tuvieron tratamiento convencional asegurado.

Registro fotográfico: Se realizó registro fotográfico estricto de los pacientes con cámara digital de 8 megapíxeles, previo al inicio del tratamiento y luego a la semana 2, 4, 6 y 8.

#### **Análisis estadístico**

Se realizó análisis de varianza, el cual permitió determinar si los diferentes tratamientos mostraron diferencias significativas o, por el contrario, puede suponerse que sus medias poblacionales no difieren. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para analizar los datos categóricos, examinando la significancia de la asociación entre los dos tipos de clasificación. Se consideraron estadísticamente significativas aquellas comparaciones con valores de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

En este trabajo se encontró que en ambos grupos el sexo predominante fue el femenino, con 62% (16/26) para el grupo AGO y 60% (6/10) para el grupo de AGNO. El grupo etario predominante en ambos grupos fue de 31 a 40 años ( $35,5 \pm 4,5$ ), con un porcentaje de 30,8% (8/26) en el primero y 40% (4/10) en el segundo. El fototipo cutáneo predominante fue el IV con 73% (19/26) y 90% (9/10) respectivamente (Tabla 1).

El Distrito Capital fue el lugar de mayor procedencia de los pacientes para ambos grupos, con 84,61% (22/26) para AGO y 70% (7/10) AGNO; otras procedencias fueron los estados Miranda, Vargas y Aragua (Tabla 1).

Del total de pacientes evaluados en el grupo de AGO, solo 42,3% (11/26) presentaron comorbilidades asociada, entre ellas, psoriasis 7,6 % (2/26), penfigoide ampollar

**Tabla 1**  
 Datos epidemiológicos de los pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado y aceite de girasol sin ozonizar.

Sexo	AGO		AGNO	
	Número	Porcentaje %	Número	Porcentaje %
Femenino	16	62 (16/26)	6	60 (6/10)
Masculino	10	38 (10/26)	4	40 (4/10)
Total	26	100 (26)	10	100 (10)
<b>Grupo etario</b>				
0 a 10	2	7,7 (2/26)	0	0
11 a 20	2	7,7 (2/26)	0	0
21 a 30	1	3,8 (1/26)	0	0
31 a 40	8	30,8 (8/26)	4	40 (4/10)
41 a 50	3	11,5 (3/26)	0	0
51 a 60	2	7,7 (2/26)	2	20 (2/10)
61 a 70	4	15,3 (4/26)	3	30 (3/10)
>70	4	15,3 (4/26)	1	10 (1/10)
Total	26	100 (26)	10	100 (10)
<b>Fototipo</b>				
I	0	0	0	0
II	1	4 (1/26)	0	0
III	4	15 (4/26)	0	0
IV	19	73 (19/26)	9	90 (9/10)
V	2	8 (2/26)	1	10 (1/10)
VI	0	0	0	0
Total	26	100 (26)	10	100(10)
<b>Procedencia</b>				
Distrito Capital	22	84,61 (22/26)	7	70 (7/10)
Miranda	3	11,53 (3/26)	2	20 (2/10)
Vargas	0	0 (0/0)	1	10 (1/10)
Aragua	1	3,84 (1/26)	0	0 (0/0)
Total	26	99,98 (26)	10	100 (10)

AGO: Pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado; AGNO: Pacientes tratados con aceite de girasol sin ozonizar.

3,8% (1/26), lupus eritematoso cutáneo crónico 3,8% (1/26), hipertensión arterial 19,2% (5/26), adenocarcinoma faríngeo 3,8% (1/26). Para el grupo de AGNO se presentó un solo paciente con psoriasis ,10% (1/10) y dos con hipertensión arterial, 20% (2/10) (Tabla 1).

El diagnóstico clínico encontrado en el grupo de pacientes tratado con AGO en orden de mayor a menor frecuencia fue: *Tinea corporis* 31% (8/26), estomatitis subprotésica 23% (6/26), *tinea pedis* y *tinea cruris* 15% (4/15), *tinea faciei* 8% (2/26), intertrigo y queilitis 4% (1/26). Para el grupo AGNO, fue *tinea pedis* 50% (5/10), estomatitis sub-

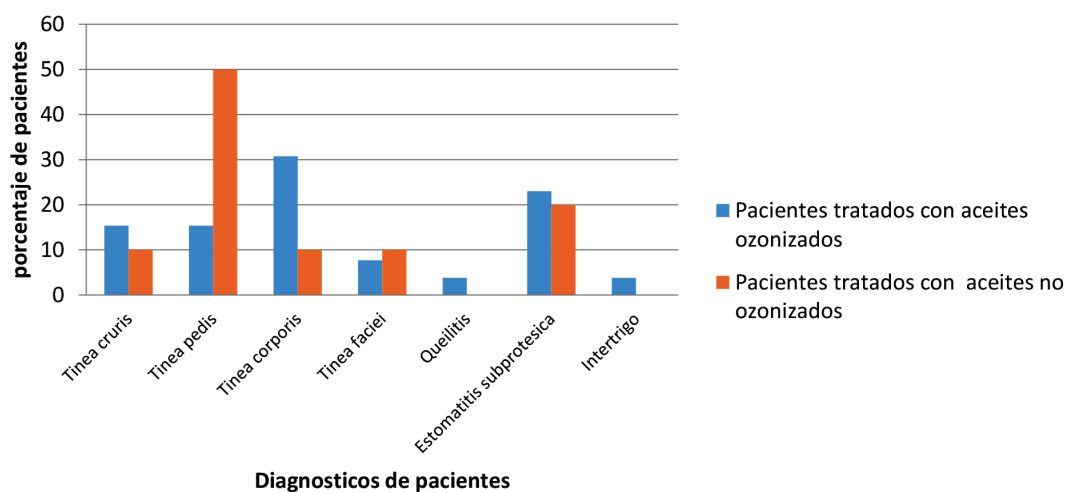


Fig 1. Diagnóstico clínico de pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado y aceite de girasol sin ozonizar.

protésica 20% (2/10), *tinea corporis*, *tinea faciei* y *tinea cruris* 10% (1/10) respectivamente (Fig. 1).

Con relación al examen directo micológico fue positivo en todos los casos estudiados, para el grupo de AGO se visualizaron, hifas 50% (13/26), blastoconidias 27% (7/26) y ambas estructuras 23% (6/26). Para el grupo de AGNO, hifas 80% (8/10), blastoconidias 10% (1/10) y ambas estructuras 10% de los casos (1/10).

Al observar, por patología, el agente etiológico más frecuente en el grupo de AGO, para *tinea corporis* fue el complejo *Trichophyton rubrum*. En los casos de estomatitis subprotésica fueron *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. Para *tinea pedis*, complejo *Trichophyton mentagrophytes* y en *tinea cruris*, complejo *Trichophyton rubrum*. En los dos casos de *tinea* no se aisló el agente. Se reportó un solo caso de intertrigo y un caso de queilitis aislándose *Candida albicans* en ambos casos (Tabla 2).

Para el grupo de AGNO, el agente etiológico más frecuente según la patología fue, para *tinea corporis* el complejo *Trichophyton rubrum*, en estomatitis subprotésica dos pacientes en los cuales se aisló *Candida no albicans*; en los cinco casos de *tinea pedis*, se reportó un caso del complejo *Trichophyton rubrum* y 4 casos sin crecimiento. En

*tinea cruris* se aisló complejo *Trichophyton rubrum*, en *tinea faciei*, no se aisló el agente (Tabla 2).

Para evaluar la evolución clínica con los aceites, se usó una escala de puntuación de mejoría clínica, cuyo significado fue, 1: mejoría total (100%), 2: mejoría moderada (50%-70%), 3: mejoría leve (25%), 4: sin mejoría (0%). En la evolución clínica del grupo de los 26 pacientes tratados con AGO, en la segunda semana de tratamiento, el 73% (19/26) de los pacientes obtuvieron una mejoría moderada. En la cuarta semana, el 23% (6/26) de los pacientes alcanzaron mejoría total. En la sexta semana, el 57,7% (15/26) tuvieron mejoría total y se observó que el número de pacientes con mejoría total fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ), que aquellos que tuvieron mejoría moderada o leve. Finalmente, en la semana 8 se encontró que los pacientes tratados con AGO 61,5% (16/26) tuvieron mejoría total, seguido por 7,7% (2/26) con mejoría moderada; 23% (6/26) con mejoría leve y 7,7% (2/26) sin mejoría (Fig. 2).

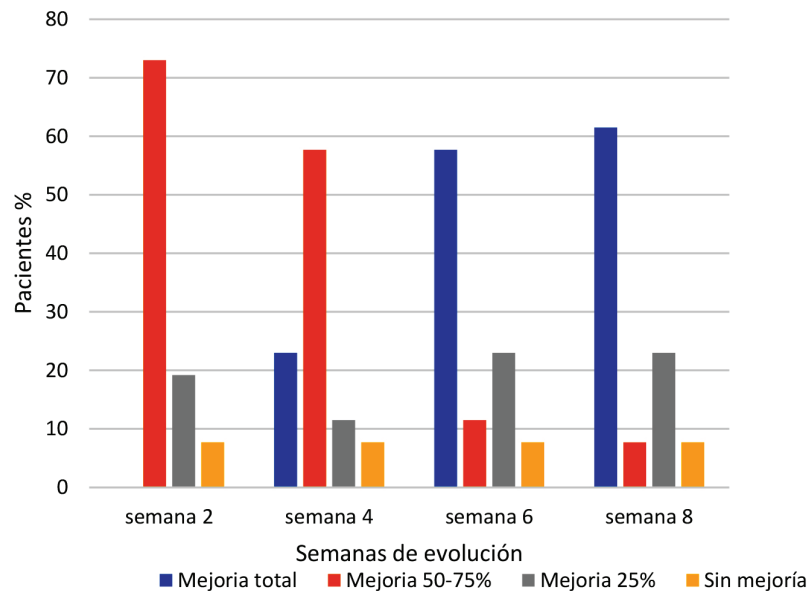
Con respecto a la evolución clínica del grupo de AGNO, no se observó mejoría en ninguno de los 10 pacientes.

En cuanto a la mejoría de los pacientes según el agente etiológico tratados con AGO, a la semana 8 de tratamiento, se obser-

**Tabla 2**  
Agentes etiológicos aislados en cultivos de pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado y aceite de girasol sin ozonizar.

Diagnóstico clínico	AGO		AGNO	
	Agente etiológico	Porcentaje de aislamiento	Agente etiológico	Porcentaje de aislamiento
<i>Tinea corporis</i>	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	58%	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	100%
	No se aisló el agente	50%		
Estomatitis subprotésica	<i>Candida albicans</i>	83.30%	<i>Candida no albicans</i>	100%
	<i>Candida tropicalis</i>	16.70%		
<i>Tinea pedis</i>	Complejo <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	25%	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	56%
	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	75%	No se aisló el agente	44%
<i>Tinea cruris</i>	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	100%	Complejo <i>Trichophyton rubrum</i>	100%
<i>Tinea faciei</i>	-	-	-	-
Intertrigo	<i>Candida albicans</i>	100%	-	-
Queilitis	<i>Candida albicans</i>	100%	-	-

AGO: Pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado; AGNO: Pacientes tratados con aceite de girasol sin ozonizar.



**Fig. 2.** Evolución clínica en pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado.

Escala de puntuación de mejoría clínica en pacientes tratados con aceites ozonizados: 1: mejoría total (100%), 2: mejoría moderada (50%-70%), 3: mejoría leve (25%), 4: sin mejoría (0%).

vó que los pacientes con reporte de *Candida albicans*, tuvieron una mejoría total en 86% (6/7) de los casos y solo 14% (1/7) restante con mejoría moderada. La mejoría total se

obtuvo en los pacientes a partir de la semana 4 de tratamiento y se completó a la semana 6 de tratamiento.

En cambio, aquellos pacientes donde se le aisló el complejo *Trichophyton rubrum* presentaron una respuesta variable al tratamiento reflejada en 60% (3/5) mejoría total, 20% (1/5) mejoría moderada y 20% (1/5) mejoría leve. Solo se observó mejoría total en los pacientes a quienes se le aisló el complejo *Trichophyton mentagrophytes* y *Candida tropicalis* (Figs. 3,4 y 5).

En la evaluación del control de sensibilidad al producto, representado por 10 sujetos sanos, a los cuales se les aplicó aceite de girasol ozonizado en el dorso de la mano diariamente por una semana, ninguno de ellos presentó reacción adversa al mismo.

En cuanto a las recidivas, se observó que de los 26 pacientes tratados con AGO, 9 (34%) recidivaron antes de los 6 meses de culminado el tratamiento. Los agentes etiológicos involucrados fueron: complejo *Trichophyton mentagrophytes*, complejo *Trichophyton rubrum*; es importante destacar que no se observó recidiva en el género *Candida*. Cuando se evaluó por patología, las recidivas fueron: *tinea cruris* (2/4), *tinea pedis* (3/4), *tinea corporis* (3/8) y *tinea faciei* (1/2). En los pacientes que presentaron estomatitis subprotésica y queilitis no se observó recidiva.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó la eficacia antifúngica del aceite de girasol ozonizado (AGO) en el tratamiento de micosis superficiales. En la actualidad existen reportes que aseguran su propiedad curativa. Bocci, explica el mecanismo de acción principal del ozono, el cual no actúa sobre receptores específicos, sino de forma indirecta, es decir, por la producción de “estrés oxidativo” que induce posteriores respuestas adaptativas<sup>12</sup>. El O<sub>3</sub> reacciona rápidamente con los antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados y los resultados son productos de oxidación lipídica e inducción de segundos mensajeros intracelulares, de los cuales los más importantes son el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y alquenes (principalmente 4- hidroxinonal, 4-HNE). Estos segundos mensajeros conducen a la activación de factores transcripcionales nucleares como el factor nuclear (derivado de eritroide 2) como 2 (Nrf2), que resulta en transcripción de elementos de respuesta antioxidante (ARE) y la producción posterior de enzimas antioxidantes incluyendo superóxido dismutasa, glutatión-peroxidasa, proteínas de choque térmico (HSP70) y hemo oxigenasa-1 (HO-1)<sup>12,13</sup>. Además, Nrf2 puede conducir a la

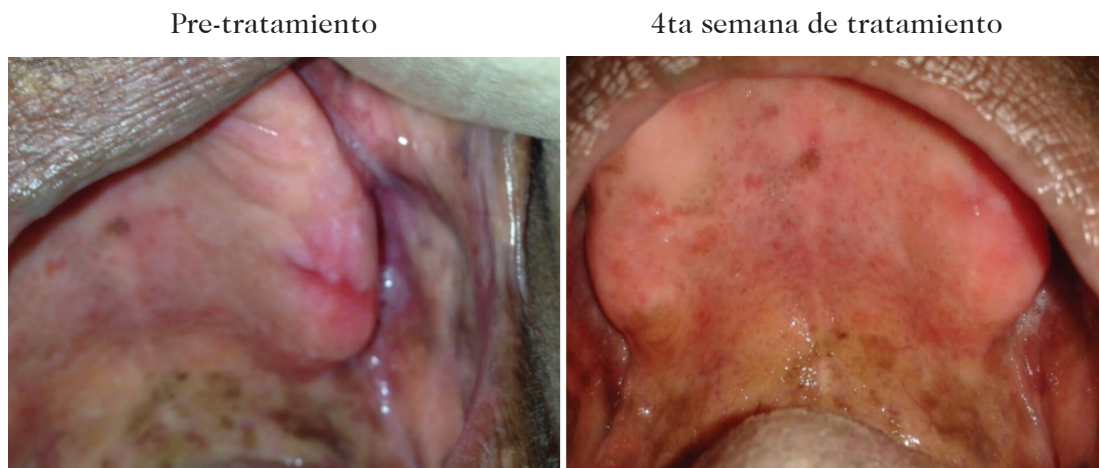


Fig. 3. Paciente con estomatitis subprotésica tratada con aceite de girasol ozonizado.

Paciente femenina de 73 años, con estomatitis subprotésica, por uso de prótesis dental. Directo micológico: blastoconidias, cultivo micológico: *Candida tropicalis*. Mejoría completa tras aplicar aceite de girasol ozonizado (AGO) a las 4 semanas de tratamiento.





**Fig. 4.** Paciente con *tinea corporis* en glúteo tratada con aceite de girasol ozonizado. Paciente femenina de 34 años, con *tinea corporis* en ambos glúteos. Directo micológico: Hifas gruesas ramificadas, cultivo micológico: complejo *T. rubrum*. Mejoría completa tras aplicar aceite de girasol ozonizado (AGO) a las 6 semanas de tratamiento.



**Fig. 5.** Paciente con *tinea corporis* en abdomen tratada con aceite de girasol ozonizado. Paciente femenina de 11 años, con *tinea corporis*. Directo micológico: Hifas gruesas tortuosas y septadas, cultivo micológico: negativo. Mejoría completa tras aplicar aceite de girasol ozonizado (AGO) a las 6 semanas de tratamiento.

supresión del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF $\kappa$ B) que tiene un efecto proinflamatorio, produciendo un estrés oxidativo controlado. La ozonoterapia (O<sub>3</sub>T) puede modular la respuesta inmune mediante la supresión de NF $\kappa$ B y la inducción de otros factores de transcripción nuclear, como el factor nuclear de células T activadas (NFAT) y proteína activada-1 (AP-1), así como una mayor modulación de los interferones e interleucinas<sup>14</sup>.

Con relación a la acción de aceites vegetales, se ha reportado que, extractos alcohólicos, aceites esenciales y compuestos ais-

lados de los bulbos de ajos (*Allium sativum*), tienen un efecto antimicótico contra algunos géneros de hongos. El aceite de girasol ozonizado, siendo el ozono la unidad alotrópica del oxígeno, constituido por moléculas triatómicas de este elemento, es el responsable de potenciar la actividad antimicrobiana debido a su poder oxidante, mediante acción directa por radicales libres<sup>15</sup>.

En el presente estudio, se tomó una población total de 36 pacientes, de los cuales 26 fueron tratados con AGO y 10 con AGNO. Existen pocos estudios publicados a nivel

clínico acerca de la eficacia de este aceite ozonizado a nivel mundial y hasta la fecha, ninguno publicado en Venezuela; la mayoría muestran su eficacia *in vitro*.

En este trabajo se observó que ambos grupos fueron similares en cuanto a su predominio del sexo femenino, promedio de edad 31 a 40 años ( $35,5 \pm 4,5$ ), fototipo cutáneo IV, procedencia Distrito Capital, lo cual ayudó a minimizar los sesgos. Con respecto al grupo etario predominante, concuerda con lo descrito por otros autores<sup>16,17</sup>, donde el grupo trabajador comprendido en este rango de edades, es el más afectado por estas micosis. Distrito Capital fue el lugar de mayor procedencia de los pacientes, debido a que el estudio se realizó en Caracas.

Del total de pacientes con comorbilidad asociada, del grupo tratado con aceite de girasol ozonizado, entre ellas: penfigoide ampollar, lupus eritematoso cutáneo crónico, adenocarcinoma faríngeo y una paciente con 30 semanas de gestación, mostraron una curación completa. Se necesitan estudios a posteriori con una muestra poblacional mayor, para demostrar su efectividad en estos pacientes con compromiso del sistema inmunológico.

Sin embargo, algunos informes han indicado el éxito de las aplicaciones tópicas de ozonoterapia ( $O_3T$ ). En el estudio de Clavo y col.<sup>14</sup>, se tomó un grupo de 12 pacientes y se realizaron insuflaciones rectales de  $O_3$  y aplicación tópica de aceite ozonizado, en el manejo de la persistencia de hemorragia rectal inducida por radiación, en pacientes con cáncer de próstata. El aceite ozonizado no penetra a través de las membranas mucosas, pero, en cambio, reacciona para inducir la producción celular de peróxido de hidrógeno, que actúa como segundos mensajeros en la curación de heridas. Al final de este estudio, de los 12 pacientes tratados, se observó mejoría del 100% en 7 pacientes, del 75% en 3 pacientes y del 50% en los otros dos pacientes, mejorando notablemente la calidad de vida de los mismos<sup>14</sup>.

Los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en los cultivos micológicos, para ambos grupos, fueron el complejo *Trichophyton rubrum* y *Candida albicans*, coincidiendo estos, como los principales agentes causantes de dermatofitosis y estomatitis subprotésica, respectivamente, según diferentes autores<sup>1,17</sup>. El agente etiológico más frecuente según la patología, para el grupo AGO, en *tinea corporis*, fue el complejo *Trichophyton rubrum*; sin embargo, en el 42% de los cultivos no se obtuvo crecimiento, lo que pudo ser consecuencia de que los pacientes tuvieron tratamiento previo y no lo revelaron al momento del interrogatorio. Estos resultados coinciden con la literatura, autores como Tangarife y col. reportan que hasta 40% de los cultivos resultan negativos, del total de casos positivos por examen micológico directo (microscopía)<sup>18</sup>.

En estomatitis subprotésica, intertrigo y queilitis, el agente etiológico fue *Candida albicans*; para *tinea pedis* el complejo *Trichophyton mentagrophytes*; para *tinea cruris*, complejo *Trichophyton rubrum*. Para el grupo AGNO, el agente etiológico más frecuente según la patología fue para *tinea corporis*, *tinea pedis* y *tinea cruris*, complejo *Trichophyton rubrum* y para estomatitis subprotésica, *Candida no albicans*. En ambos grupos estudiados, los agentes etiológicos encontrados son los más comunes para las patologías estudiadas. Estos resultados concuerdan con varios estudios, entre ellos el de Arosemena y col. quienes evaluaron 51 pacientes de la consulta de Micología con *tinea pedis*, de los cuales el 51% consultaron por la *tinea pedis per se* y un 49% por otras dermatomicosis distintas, siendo la *tinea unguis* la más frecuente con 65%<sup>19</sup>. Se observó la forma clínica crónica interdigital como la más frecuente y el agente etiológico comúnmente aislado fue el complejo *Trichophyton rubrum*<sup>19</sup>. Por otro lado, Angulo y col. revisaron 2623 casos de dermatofitosis de los registros del departamento de Micología del Instituto de Biomedicina Caracas, en donde 1363 casos correspondieron al complejo *T.*

*rubrum* (52%), siendo *tinea unguium*, *tinea corporis* y *tinea pedis* las patologías más frecuente asociadas <sup>20</sup>.

Con respecto a la evolución clínica se observó que en la semana 2, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría moderada, 73%, y al transcurrir el tiempo, en la semana 4, se observó la mejoría total en el 23% de los pacientes, que fue aumentando hasta llegar a la semana 8 de mejoría total (61,5%). Estos resultados concuerdan con el ensayo aleatorizado controlado de fase III de Menéndez y col. acerca de la eficacia del aceite de girasol ozonizado (Oleozon®) en 200 pacientes con *tinea pedis*, observando su efectividad cuando fue administrado dos veces al día durante un período de 6 semanas y comparado con ketoconazol <sup>7</sup>. La curación clínica y micológica total se alcanzó en el 75% y 81% de los casos tratados con Oleozon® y ketoconazol, respectivamente, sin diferencias significativas entre los dos grupos y sin reportes de efectos adversos. Los autores de ese estudio consideraron el aceite ozonizado como un medicamento antimicótico eficaz y de bajo costo. Además, evidenciaron los efectos fungicidas del aceite de girasol ozonizado en un porcentaje del 75%, comparables con el del presente trabajo que fue de 61,5% para todas las patologías estudiadas <sup>7</sup>.

Al mencionar el grupo de pacientes con micosis superficiales y tratados con aceite de girasol no ozonizado (AGNO), se observó que no hubo mejoría clínica con el mismo, con lo cual se puede demostrar que la ozonización es la que provee la actividad antifúngica, así como lo refiere Travagali y col. quienes mencionan que la reacción del ozono con los ácidos grasos insaturados, que componen los triglicéridos presentes en los aceites y grasas vegetales, se forma toda una gama de productos oxigenados (hidroperóxidos, ozónidos, diperoxidos, peróxidos y poliperóxidos) que son los responsables de la amplia actividad biológica de estos aceites vegetales ozonizados <sup>21</sup>.

En cuanto a la mejoría de los pacientes según el agente etiológico, tratado con AGO a la semana 8 de tratamiento, se demostró que para *Candida albicans* hubo una mejoría total del 86% y sólo el 14% restante con mejoría moderada, lo cual significa que este agente es sensible al tratamiento, encontrando similitud con lo descrito por Kumar y col. <sup>22</sup> en el ensayo clínico donde evaluaron la eficacia del aceite de oliva ozonizado en el manejo de lesiones y condiciones bucales aplicado dos veces al día, con masaje con torunda o guante durante 1 min sobre la lesión, todos los pacientes con candidiasis oral y queilitis angular mostraron curación total.

Por otro lado, Ouf y col. <sup>23</sup>, estudiaron el efecto del ozono y aceite ozonizado en la esporulación, pérdida de micelio, manano, nutrientes y la actividad de las enzimas hidrolíticas de cinco dermatofitos diferentes. Se encontró que el aceite ozonizado era más eficaz que el ozono gaseoso. Los agentes más susceptibles fueron *Nannizzia gypsea* y *Microsporum canis* (la CMI fue de de 4 µg/mL para ambos hongos en el caso del ozono aplicado como gas y fue de 0,5 y 0,25 µg/mL para los mismos ítems en el caso de aceite ozonizado); mientras que *Trichophyton interdigitale* y *Trichophyton mentagrophytes* fueron relativamente resistentes (la CMI fue 16 µg/mL en el caso del ozono gaseoso y 2,0 µg/mL para el aceite ozonizado en el caso de ambos hongos) <sup>23</sup>.

El estudio reveló una disminución constante en la producción de esporas de *Nannizzia gypsea* y *Microsporum canis* en la aplicación de aceite ozonizado. El hecho de que los dermatofitos sean más resistentes en su pared celular y en su producción de esporas que *Candida* spp, puede ser la razón por la cual el tratamiento no sea tan efectivo en estos <sup>23,24</sup>.

En el presente estudio solo el 60% de los pacientes positivos para el complejo *Trichophyton rubrum* presentaron mejoría completa y dos pacientes con el complejo *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporum canis* mejoraron totalmente. Weitzman y col

reportaron que la resistencia del complejo *T. rubrum* a la erradicación está relacionada con su pared celular, esta barrera protectora contiene manano, que puede inhibir la inmunidad mediada por células, obstaculizar la proliferación de queratinocitos y mejorar la resistencia del organismo a las defensas naturales de la piel<sup>25</sup>. Por otro lado, Geweely y col. en su estudio *in vitro* sobre la actividad antifúngica del aceite de oliva ozonizado (oleozon®) demostró la actividad antimicrobiana contra todas las especies de dermatofitos y no dermatofitos analizados, con una CMI que van desde 0,53 a 2,0 mg/mL<sup>26</sup>.

En nuestro trabajo, se observó que la mejoría clínica, de acuerdo al agente etiológico por semanas de tratamiento, fue con *Candida* spp siendo las más rápidas en responder al tratamiento. Los pacientes mostraron mejoría total en la semana 4, comparado con los dermatofitos, en donde se observó una mejoría total a partir de la semana 6. En cuanto a la evaluación del control de sensibilidad al producto, representado por 10 individuos sanos, a los cuales se les aplicó aceite de girasol ozonizado, ninguno de ellos presentó reacción adversa al mismo, al igual que ninguno de los 36 pacientes con micosis superficial, tal como han reportado otros autores tales como Menedez y col. en pacientes con onicomicosis<sup>27</sup>.

Se observó recidiva de las lesiones en 34% de los pacientes tratados con AGO luego de los 6 meses de culminado el tratamiento y los agentes etiológicos involucrados fueron los dermatofitos y ninguna especie del género *Candida*. Las patologías por estomatitis subprotésica y queilitis causadas por la especie *Candida* no recidivaron durante este lapso de tiempo. Esto coincide con los estudios de Menéndez y col., donde a los 6 meses posterior al uso del tratamiento recidivaron pacientes con *tinea pedis*<sup>7</sup>, y el de Kumar y col. donde pacientes con estomatitis subprotésica y queilitis ocasionadas por el género *Candida*, no recidivaron<sup>22</sup>.

Este es el primer estudio preliminar que se realiza en Venezuela utilizando acei-

tes ozonizados en pacientes, destacándose que el aceite de girasol ozonizado (AGO) fue efectivo para el género *Candida* y con resultados poco satisfactorios para los dermatofitos según la muestra estudiada. Se recomienda, realizar un ensayo clínico con un mayor número de pacientes para corroborar la eficacia de los aceites ozonizados en micosis superficiales no extensas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Financiamiento

El trabajo no recibió financiamiento externo.

### Número ORCID de autores

- Natalia Soucre (NS):  
0009-0004-0808-7507
- Verónica Bracho (VB):  
0009-0005-6157-2832
- Primavera Alvarado (PA):  
0000-0002-5965-6827
- Elsy Cavallera (EC):  
0009-00083040-6622

### Participación de autores

NS y EC: Participaron en ensayos clínicos, y escritura de manuscrito. VB: Participo en ensayos clínicos, elaboro la parte estadística. PA: Diseño de metodología, ensayos clínicos, escritura de manuscrito.

### REFERENCIAS

1. Gupta C, Das S, Gaurav V, Singh P.K, Rai G, Datt S, Tigga R.A, Pandhi D, Bhattacharya S, Ansari M.A, Dar S.A. Review on host-pathogen interaction in dermatophyte infections. J Mycol Med

- 2023; 33(1):101331. doi: 10.1016/j.myc-med.2022.101331.
2. **Chiacchio N, Madeira C, Humaire C, Silva C.S, Gomes Fernandes L, Dos Reis A.** Superficial mycoses at the Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo between 2005 and 2011. *An Bras Dermatol* 2014; 89:67-71. doi: 10.1590/abd1806-4841.20141783.
  3. **Havlickova Blanka, Czaika Viktor, Friedrich Markus.** Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51 Suppl 4:2-15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x.
  4. **Das Saibal, Bandyopadhyay Sanjib, Sawant Sanket Chaudhuri S.** The epidemiological and mycological profile of superficial mycoses in India from 2015 to 2021: A systematic review. *Indian J Public Health* 2023;67(1):123-135. doi: 10.4103/ijph.ijph\_987\_22.
  5. **Sharma Bharti, Nonzom Skarma.** Superficial mycoses, a matter of concern: Global and Indian scenario-an updated analysis. *Mycoses* 2021; 64(8):890-908. doi: 10.1111/myc.13264.
  6. **Schwartz A, Kontorchnikova C, Malesnikov O, Martínez -Sánchez G.** Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones. Vol 1. 1ra ed. Madrid: Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia. AEPRO-MO; 2011.
  7. **Menéndez S, Falcón L, Simón D, Landa N.** Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses* 2002; 45(8):329-332. doi: 10.1046/j.1439-0507.2002.00780.x.
  8. **Tartari AP, Moreira FF, Pereira MC, Carraro E, Cidral-Filho FJ, Inoue Salgado A, Ilvan Kerppers I.** Anti-inflammatory effect of ozone therapy in an experimental model of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2020; 43:985-993. doi: 10.1007/s10753-020-01184-2.
  9. **Rodríguez ZB, Álvarez RG, Guanche D, Merino N, Hernández Rosales F, Menéndez Cepero S, González Y, Schulz S.** Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:65873. doi: 10.1155/2007/65873.
  10. **Urbano Machado A, Vidor Contri R.** Effectiveness and safety of ozone therapy for dermatological disorders: a literature review of clinical trials. *Indian J Dermatol.* 2022; 67(4): 479. doi: 10.4103/ijd.ijd\_152\_22.
  11. **Camacaro L, De Arbeloa M, Fernández A, Cavallera E, Alvarado P.** PCR multiplex en la detección de *Tinea unguium* en pacientes de Caracas -Venezuela. *Invest Clin* 2019; 60 (2): 160-170. doi.org/10.22209/IC.v60n2a05.
  12. **Bocci V. Ozone.** A New Medical Drug. 2da ed. Italia: Springer editors; 2011. p.227-237.
  13. **Güner M, Görgülü T, Olgun A, Torun M, Kargi E.** Effects of ozone gas on skin flaps viability in rats: an experimental study. *J Plast Surg Hand Surg* 2016; 50:291-297. doi: 10.3109/2000656X.2016.1170024.
  14. **Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Ceballos D, Charlin Méndez C, Rovira G, Suarez G, Rey-Baltar D, García L, Martínez-Sánchez G, Fiuza D.** Ozone therapy in the management of persistent radiation-induced rectal bleeding in prostate cancer patients. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2015; 2015:1-7. doi: 10.1155/2015/480369.
  15. **Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Duprè I, Pinna A, Molicotti P, Fadda G, Zanetti S.** Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozon) *J Appl Microbiol* 2001;90(2):279-284. doi: 10.1046/j.1365-2672.2001.01235.x.
  16. **Arenas R, Bonifaz A, Padilla M, Arce M, Atoche C, Barba J, Campos P, Fernández R, Mayorga J, Nazar D, Ocampo J.** Onychomycosis. A Mexican survey *Eur J Dermatol* 2010;20(5):611-4. doi: 10.1684/ejd.2010.1023.
  17. **Weitzman I, Summerbell R.** The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:240-259. doi: 10.1128/CMR.8.2.240.
  18. **Tangarife C, Verónica J, Flórez M, Sindy V, Mesa Arango, Ana C.** Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a

- los moleculares. *Med Lab* 2015; 21: 211-242. [doi.org/10.36384/issn.0123-2576](https://doi.org/10.36384/issn.0123-2576).
19. **Arosemena R, Halmai O, González M.** Estudio prospectivo de pacientes con *tinea pedis* de la consulta de micología durante el segundo trimestre de 1989. *Dermat Venez* 1990; 28:65-67.
  20. **Angulo A, Bravo N, Falco A, Pulido A, Rivera Z, Cavallera E.** Dermatofitosis por *Trichophyton rubrum*. Experiencia de 10 años en el Departamento de Micología del Instituto de Biomedicina. *Dermat Venez* 2008; 46:12-17.
  21. **Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V.** Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Hind Publish Corp. Med Inflamm* 2010; 2010:1-9. [doi: 10.1155/2010/610418](https://doi.org/10.1155/2010/610418).
  22. **Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D.** Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2016; 7:51-54. [doi: 10.4103/0976-237X.177097](https://doi.org/10.4103/0976-237X.177097).
  23. **Ouf S, Moussa T, Abd-Elmegeed A, El-tahlawy S.** Anti-fungal potential of ozone against some dermatophytes. *Braz J Microbiol* 2016; 47: 697-702. [doi: 10.1016/j.bjm.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.04.014).
  24. **Thomson P, Anticevic S, Rodríguez H, Silva V.** Actividad antifúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado (AMO3) en dermatofitos. *Rev Chil Infect* 2011; 28:512-519.
  25. **Weitzman I, Summerbell R.** The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:240-259. [doi: 10.1128/CMR.8.2.240](https://doi.org/10.1128/CMR.8.2.240).
  26. **Geweely N.** Antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone). *Int J Agri Biol* 2006;8: 671-678. [doi: 1560-8530/2006/08-5-670-675](https://doi.org/10.1560-8530/2006/08-5-670-675).
  27. **Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y.** Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses* 2011;54(5):e272-7. [doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x)