



Universidad Autónoma de Sinaloa
Centro de investigación y docencia en ciencias de la salud

Hospital Civil de Culiacán

Eficacia del tratamiento tópico de la tiña del pie con aceite de oliva ozonizado vs
ketoconazol 2%.

Tesis para obtener el grado de especialista en:
Dermatología

Rosalba Muñoz Muñoz

Directores de tesis:

Dr. Víctor Fernando Muñoz Estrada

Dr. Edgar Dehesa López

Culiacán, Sinaloa. Febrero 2019

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien

Director de Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

Dra. Erika María Celis Aguilar

Director de Enseñanza

Dr. Edgar Dehesa López

Director de Investigación

Dr. Víctor Fernando Muñoz Estrada

Jefe de servicio

Agradecimientos:

Agradezco a Dios por haberme dado la oportunidad de concluir mis estudios de Dermatología.

A mis padres, Rosalba Muñoz Moreno y Armando Muñoz Padilla, por el amor y el apoyo incondicional que han mostrado en cada una de mis etapas de formación.

A mi tutor, maestro y amigo el Dr. Víctor Fernando Muñoz Estrada, por haberme brindado la oportunidad de realizar este proyecto de tesis, también agradezco cada una de sus lecciones de dermatología y micología, así como los consejos que día con día nos dió con la intención de formarnos como buenos profesionistas y mujeres de bien.

Al Dr. Edgar Dehesa por su gran ayuda y dedicación para que saliera adelante este estudio.

A la Dra. Edna A. Gaxiola Álvarez, por el apoyo y los consejos brindados a lo largo de estos tres años de formación.

A la Dra. Maradí Z. Rubio Rodríguez por la ayuda que siempre obtuve de ella y por los esfuerzos realizados para que se logaran nuestros proyectos.

Al Dr. Ángel Osuna y la Dra Priscila Verdugo, por su colaboración en este proyecto, así como en estos años de posgrado, sin duda no lo hubiera logrado sin ustedes.

A todo el Servicio de Dermatología por la colaboración que siempre obtuve de ellos y por los esfuerzos realizados para realizar dicho estudio.

Agradezco a Francisco Rojas Choza por su apoyo incondicional

Resumen

Introducción. La tiña del pie o tinea pedis, es una micosis superficial, que afecta la planta y/o el dorso de los pies, así como el área interdigital. Es causada por hongos dermatofitos. Predomina en varones entre la tercera y la sexta década de la vida, afecta generalmente ambos pies, sobre todo en plantas y área interdigital, constituida por eritema, escama y descamación, frecuentemente pruriginosa. Debido a la notable capacidad germicida, se ha extendido el uso de aceites vegetales ionizados para el tratamiento de diversas afecciones micóticas, entre ellas la tiña podal.

Material y Métodos Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de tiña de pie y posteriormente se dividieron en dos grupos de tratamiento. Al primer grupo de pacientes se indicó ketoconazol en crema al 2% y al segundo grupo se indicó aceite de oliva ozonizado de 1000 mEq/L.

Resultados. Se diagnosticaron 189 pacientes con Tiña del pie. La variedad clínica más frecuente fue la interdigital y el agente que se aisló con mayor frecuencia fue *T. Rubrum*. Presentaron curación completa a las 4 semanas de tratamiento de ketoconazol n=74 (77.8%) mientras que en el grupo de pacientes tratados con aceite ozonizado presentaron curación completa n=70 (74.4%) se calculó el valor de p=0-580.

Conclusiones. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Palabras clave: tiña podal, ketoconazol, aceite ozonizado.

Índice

Capítulo 1. Marco teórico	8
1.1 Definición.....	8
1.2 Historia.....	8
1.3 Epidemiología.....	9
1.4 Etiología y Fisiopatogenia	10
1.5 Cuadro clínico	14
1.6 Diagnóstico Diferencial.....	17
1.7 Métodos diagnósticos.....	17
1.7 Tratamiento	20
Capítulo 2. Planteamiento del problema.....	25
Capítulo 3. Justificación.....	25
Capítulo 4. Hipótesis.....	26
Capítulo 5. Objetivos.....	26
5.1 Objetivo general.....	26
5.2 Objetivos específicos.....	26
Capítulo 6. Materiales y métodos	26
6.1 Diseño del estudio:	26
6. 2 Universo de estudio.....	27
6.4 Criterios de inclusión:	27
6.5 Criterios de exclusión	28
6.6 Criterios de eliminación	28
6.7 Análisis estadístico propuesto:	28
6.8 Tamaño de la muestra.....	28
6.9 Descripción general del procedimiento.....	29
6.10 Recolección de datos	30
6.11 Análisis de datos.....	31
6.12 Reporte y redacción de resultados.....	31
6.13 Tabla operacional de variables.....	31
6.14 Estandarización de instrumentos de evaluación.....	34
Capítulo 7. Aspectos éticos.....	35

Capítulo 8. Presupuesto y personal	36
9. Resultados.....	37
9.1 Características generales de la población.....	37
9.2 Hallazgos clínicos de los pacientes.....	39
9.3 Resultados del estudio micológico	40
Comparación del desenlace entre los dos grupos.	41
Capítulo 10. Discusión.....	44
Capítulo 11. Conclusiones.	47
Bibliografía.....	48
Anexos.....	53

Capítulo 1. Marco teórico.

1.1 Definición.

La tiña del pie o tinea pedis, es una micosis superficial, que afecta la planta y/o el dorso de los pies, así como el área interdigital. Generalmente es causada por hongos dermatofitos o levaduras. Predomina en varones entre la tercera y la sexta década de la vida, afecta generalmente ambos pies, sobre todo en plantas y área interdigital, constituida por eritema, escama y descamación, frecuentemente pruriginosa.^{1,2} Algunos sinónimos de esta enfermedad son pie de atleta, tiña podal o dermatofitosis podal

.

1.2 Historia.

Esta dermatofitosis ha afectado por siglos a la humanidad, los romanos crearon el término de “tinea”, que significa “apolillado”, fue utilizado desde el siglo V por Cassius, refiriéndose al aspecto clínico de la tiña de la cabeza y pensaban era causada por insectos o gusanos. Los primeros estudios científicos sobre las tiñas se desarrollaron en el siglo XIX, Remak, Schoenlein, Gruby. Malmsten y posteriormente Sabouraud describieron y ordenaron la taxonomía de los dermatofitos. Sin embargo, la tiña de los pies, fue descrita en 1888 Pellizari, En 1892, Dje'laledin-Moukhtar describe su etiología, diagnóstico diferencial y tratamiento³. En 1908, Whitfield y Sabouraud hicieron el primer reporte de esta enfermedad, quienes creían que era una rara infección causada por el mismo agente causal de la tiña de la cabeza⁴. En 1910 Sabouraud la obra “Le Teignes”, donde clasificó a los dermatofitos en 4 géneros *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Achorion*, este último clasificado en 1934 por Emmons dentro del género *Trichophyton*.¹⁻⁴

1.3 Epidemiología.

Las tiñas son un padecimiento común que se encuentra dentro de las 10 dermatofitosis más frecuentes de la consulta dermatológica general, incluso en áreas tropicales llega a ser uno de los tres primeros lugares.

Las dermatofitosis de los pies, es la más frecuente de las infecciones superficiales por hongos con una distribución mundial, no tiene predilección racial. Afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres. La edad de presentación más frecuente es entre la tercera y la sexta década de la vida; sin embargo, también la podemos observar en escolares y prepúberes, así como en mayores de 60 años.⁵

Se estima que hasta el 70% de la población podría experimentar la tiña del pie durante su vida. En los últimos 30 años, se ha visto un incremento en la incidencia de la tiña del pie, diversas publicaciones han reportado que puede afectar desde un 30 hasta un 70% de la población.^{5,6}

La prevalencia está directamente relacionada con los diferentes grupos ocupacionales, se ha encontrado que, en grupos de mineros, soldados, atletas, y grupos de personas que están expuestos a un calzado deportivo o cerrado, traumas repetidos y sudoración tienen un aumento en la prevalencia hasta un 72.9%, mientras que en la población general es del 2 al 3%⁷

Los factores relacionados con la aparición de las micosis superficiales, incluida la tiña del pie son sudoración, la humedad, el calzado oclusivo, el contacto con personas u objetos contaminados, la convivencia con animales domésticos, inmunosupresión, obesidad o edad avanzada.⁸⁻¹¹

Debido a la alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos, los pacientes con Diabetes Mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar dermatofitosis. En el caso de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, tienen la predisposición a desarrollar formas más severas de esta infección.^{1,6,8} Otros factores relacionados son los trastornos circulatorios que afectan los miembros inferiores, la hiperhidrosis, el Síndrome de Down, los microtraumatismos repetidos, así como las onicomicosis^{8,9}.

Existe evidencia de una predisposición genética para adquirir esta enfermedad. En 2012 García-Romero y colaboradores estudiaron 25 familias mexicanas, en las que encontraron que el haplotipo HLA-DR 8 podría estar relacionado con una mayor susceptibilidad de adquirir infecciones por dermatofitos.¹⁰ Por otra parte en 2014 se detectó que niveles bajos de defensina beta 4^a, aunado con una deficiencia de interleucina 22, son factores que también predisponen a la aparición de tiñas superficiales.¹¹

1.4 Etiología y Fisiopatogenia

Los dermatofitos son un grupo de hongos *Hyphomycetes* que se reproducen por conidios, (macroconidios y microconidios). Están comprendidos en tres géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Las fases anamórficas o asexuadas con las formas en las que rutinariamente se identifica los dermatofitos en los medios de cultivo, mientras que las fases teleomórfica o sexuada se presentan en medios y condiciones especiales para la clasificación taxonómica y filogenética.^{1,2,7,9,11-13}

El género *Trichophyton* se caracteriza por presentar abundantes microconidios o microaleuroconidios de 2 a 4 μm , de forma piriforme, claviforme o redonda y pocos poseen macroconidios en forma de clava, que llegan a medir de 40 a 50 μm de largo y 10 μm de ancho.^{1,2,7,11-13}

Las especies del género *Microsporum* presentan abundantes macroconidios de diversas formas, ya sean fusiformes, claviformes, ovales o redondas, miden entre 40 y 60 μm de largo por 5-15 μm de ancho, los cuales poseen paredes gruesas y tienen septos o lóculos transversales. ^{1,7,11-13}

Por último, se encuentra el género *Epidermophyton* los cuales presentan sólo macroconidios o macroaleuroconidios en forma de bastos o clavas, miden de 15 a 30 μm de largo por 5-10 μm de ancho, tienen paredes gruesas y lisas, con tres o cuatro septos o lóculos transversales. Los macroconidios se encuentran independientes o bien pueden nacer varios del mismo punto, como racimos. ^{1,7,11-13}

La tiña del pie es causada principalmente por dermatofitos del género *Trichophyton*, *Micróspora* y *Epidermophyton*, los cuales son un grupo de hongos hialinos que se caracterizan por ser queratofílicos y queratolíticos, es decir, que tienen la capacidad de invadir estructuras queratinizadas como lo son la piel el pelo y las uñas, así como de metabolizar la queratina. ^{1,7,11-13}

Según su origen se clasifican en dermatofitos geofílicos, los cuales viven en la tierra y en raras ocasiones parasitan personas o animales, *M. gypseum* agente causal de tiñas de la cabeza, cuerpo y uñas, es un claro ejemplo de este grupo de hongos. ^{2,6,11-13}

Los dermatofitos zoofílicos son los que afectan generalmente a los animales, así como al ser humano cuando tiene contacto con estos, *M. canis* es el causante del 80% de la tiña de la cabeza y 15% de la tiña del cuerpo, otros ejemplos de este grupo de hongos son *T. verrucosum*, *T. equinum* y *T. mentagrophytes*. ^{1,7,11-12}

Por último, se encuentra el grupo de los dermatofitos antropofílicos, que son los que generalmente agreden a las personas y rara vez a los animales. Este tipo de hongos tienen una menor cantidad de formas de reproducción asexual, a pocas especies se les ha encontrado fase pleomórfica, es decir sexual. *T. rubrum*, *T. tonsurans* y *T. mentagrophytes var. Interdigitale*, son algunos ejemplos. ^{2,7,11-13}

Los agentes causales de la tiña del pie que se observan con mayor frecuencia son *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (15%), y *Epidermophyton floccosum* (5%) son los agentes causales más frecuente y de estos *T. rubrum* es el que predomina a nivel mundial, siendo el responsable del 80 al 90% de los casos de la tiña podal, sin embargo, en niños se ha visto involucrado con mayor frecuencia *T. tonsurans*. ^{1,7,11-13}

Otros hongos que se encuentran fuera del grupo de los dermatofitos y que han estado implicados como agentes causales de la tiña del piel son *Candida spp.*, *Fusarium spp.*, y menos frecuente *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum*. ^{7,11-13}

Los pies poseen características que favorecen el crecimiento de los dermatofitos, como lo son: la oclusión de los espacios interdigitales, el mayor grosor de la piel debido a una capa córnea más espesa constituida por abundantes queratinocitos sin núcleo ricos en queratina, la cual sirve de alimento para el agente causal. Esto aunado a un ambiente húmedo, favorece que el agente causal inocule la piel del huésped. ¹¹⁻¹³

Los dermatofitos poseen un amplio armamento de enzimas queratolíticas, proteasas y lipasas, que actúan como factores de virulencia para permitir la

adhesión y la invasión de la piel. El paso inicial consiste en la adhesión a la queratina por crecimiento en invasión de los elementos miceliales, promoviendo la liberación de mediadores de la inflamación por parte del huésped y así desarrollando una respuesta inflamatoria, con el objetivo de provocar una reducción y eliminación de los elementos fúngicos dentro de una placa, como consecuencia en muchos de los casos esta reacción por si misma resuelve la infección. ^{1,2,8-13}

Las esporas asexuadas formadas por la fragmentación de las hifas se llaman arthroconidias y son las responsables de que esta etapa de adhesión se lleve a cabo de una manera exitosa, una vez adheridas a la queratina estas esporas comienzan a germinar para dar lugar al siguiente paso en la patogenia de la tiña que es la invasión. ^{2,14,15}

El trauma y la maceración favorecen la penetración de los dermatofitos a la piel. La invasión se lleva a cabo por germinación de los elementos fúngicos y la secreción de proteasas, lipasas y ceramidas, cuyos productos digestivos sirven como componentes nutricionales a los hongos involucrados. Si la invasión es llevada con éxito, podremos observar clínicamente los cambios de la infección por los dermatofitos. Una vez establecida la infección, continua la fase de crecimiento, la cual depende tanto de la capacidad de crecimiento del hongo, como de la tasa de recambio epidérmico. ¹⁵⁻¹⁸

El grado de respuesta inflamatoria depende del estado inmune del huésped, así como del hábitat natural de las especies de los dermatofitos involucrados, se ha observado que los dermatofitos antropofílicos inducen una producción limitada de citocinas, a diferencia de los dermatofitos zoofílicos, donde se observa una respuesta inflamatoria aumentada.

Existe una compleja respuesta inmune desencadenada por la invasión fúngica al queratinocito, donde se ven involucrada la secreción de péptidos antimicrobianos,

incluyendo, B-defensina-2, así como citoquinas proinflamatorias (IFN- α , TNF α , IL-1 β , 8, 16 y 17) que activan adicionalmente el sistema inmune.^{2,14-19}

1.5 Cuadro clínico

La tiña del pie, como su nombre lo indica afecta los pies, en tres principales zonas, la más observada es la que afecta los pliegues interdigitales. La segunda zona afectada es la planta y por último en frecuencia el dorso del pie. Pueden coexistir las tres localizaciones a la vez.^{1,18,19}

La forma intertriginosa o interdigital es la más común, localizada entre los pliegues de los dedos, típicamente afectando la piel que se encuentra entre el cuarto y el quinto dedo. Se observa como una dermatosis constituida por escama, maceración y ligero eritema, generalmente los síntomas asociados son purito, ardor y en ocasiones dolor quemante; se presenta de evolución crónica. Es causada por *T. rubrum* seguido de *T. interdigitale*.

En esta forma clínica es frecuente observar la interacción de los dermatofitos con bacterias, ocasionando infecciones bacterianas polimicrobianas. Debido a los múltiples tratamientos con una serie de medicamentos o remedios caseros, se pueden observar formas inflamatorias con edema, vesículas y ampollas. Es frecuente observar las dermatitis por contacto e ides como complicaciones de la tiña de los pies. Las formas interdigitales y en forma de mocasín se han relacionado con *T. rubrum* y a *T. mentagrophytes* con las formas interdigitales con presencia de vesículas.¹⁸⁻²⁰

La tiña de pies inflamatoria o vesicular es causada por dermatofitos antropófilos y de estos el más frecuente asociado es *T. interdigitale*. Esta forma afecta

principalmente el dorso del pie y en la parte media de la superficie plantar, está constituida por una base eritematosa y ampollas tensas, así como pústulas. Las ampollas confluyen formando bullas de forma redonda, ovalada, serpinginosa o herpetiforme, de contenido seroso que puede volverse purulento si se coloniza con *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus sp.* del grupo A.

En ocasiones conforme avanza la enfermedad se puede observar la aparición de vesículas y fisuras en la periferia de la dermatosis, afectando también los pliegues interdigitales y subdigitales. A los pocos días de aparecer las vesículas se rompen dejando una superficie eritematosa, de apariencia anular, con escamas en la periferia que se desprenden fácilmente. A veces, la inflamación el dolor son tan severos que dificultan la deambulación y provocan la discapacidad de los afectados. Celulitis, adenopatías y linfangitis se pueden observar ocasionalmente en la tiña vesicular de los pies. ¹⁹⁻²¹

La tinea pedis crónica hiperqueratósica, o en forma de mocasín, es típicamente causada por *T. rubrum*. Los pies se pueden ver involucrados de manera unilateral o bilateral. Afecta la planta del pie, así como la cara lateral de los pies y en ocasiones también involucra el dorso de este, sobre todo en pacientes que han usado de manera indiscriminada tratamiento con esteroides tópicos o en inmunocomprometidos. Está constituida por ligero eritema y escama que confluyen formando una placa hiperqueratósica, que a veces puede formar fisuras. Se acompaña de prurito leve o moderado o dolor al caminar cuando el paciente presenta fisuras.

Aproximadamente el 50% de los pacientes que presentar estas formas de tiña podal presentan también tiña de la mano, como está descrito en el síndrome de “dos pies y una mano”. La tiña de la mano de los pacientes con este síndrome presenta características clínicas similares a la tiña en mocasín de los pies, aunque también

pueden involucrarse las láminas ungueales de la mano afectada. Este síndrome se encuentra en pacientes con una respuesta inmune deteriorada como los pacientes con Diabetes Mellitus. No se sabe con certeza porque sólo se ve involucrada una mano, sin embargo, se ha relacionado con el rascado de los pies. ^{1,2,19,20}

La forma ulcerosa de la tiña podal generalmente es causada por *T. interdigitale*. Afecta de manera inicial los espacios interdigitales entre el tercer y cuarto dedo, y se extienden por la cara lateral, planta y dorso del pie. Se caracteriza por la aparición rápida y de vesículas úlceras y erosiones, a menudo acompañadas de una sobreinfección bacteriana. Las erosiones y úlceras pueden ser tan amplias que puedan afectar toda la superficie plantar. Los pacientes que se ven afectados por esta forma de tiña ungueal generalmente son inmunocomprometidos o con Diabetes Mellitus, y pueden presentar además fiebre, malestar general, celulitis, adenopatías y linfangitis. ^{1,2,20-22}

En cuanto a las complicaciones observadas de manera general en los pacientes con tiña del pie, la celulitis es la más frecuente, sobre todo en las formas interdigitales. Las fisuras que se provocan por la dermatofitosis del pie constituyen una puerta de entrada para la inoculación bacteriana. Las bacterias que se ven involucradas en los pacientes con tiña son *Pseudomonas.*, *Klebsiella*, *Proteus*, y Gram negativos, estos últimos inhiben el crecimiento de los dermatofitos, por lo que en ocasiones el examen directo y el cultivo son negativos; sin embargo, el tratamiento con antifúngicos aunado al tratamiento antimicrobiano promueve una rápida resolución de la celulitis. ²⁰⁻²³

Las reacciones tipo ides, que son manifestaciones cutáneas a distancia secundarias a una reacción inmune por una infección fúngica, bacteriana o viral. Estas se encuentran en el 17% de los pacientes con dermatofitosis podal. Se observa en el

dorso de las manos o pies, sobre todo en espacios interdigitales. Generalmente son pápulas eritematosas y vesículas que pueden evolucionar a pústulas.

Cuando los dermatofitos invaden el folículo piloso, desencadenan una respuesta inflamatoria tipo granulomatosa, ocasionando el Granuloma de Majocchi. Esta forma se encuentra sobre todo en pacientes con uso prolongado de esteroides, inmunosupresores o quimioterapia. Poco más de la mitad de los casos se presentan en las extremidades inferiores, sin embargo, también se pueden observar en el resto de superficie corporal. Se manifiesta en tres fases, la primera como placas eritematoescamosas, con pelos cortos, pruriginosa. En la segunda fase se forman pequeños nódulos de 0.5-3 cm de diámetro duros, dolorosos, en forma de cordón nudoso que tienden a reblandecerse y continúa con la tercera fase, en la cual se observan úlceras y fístulas de las que sale material purulento, espeso y rico en estructuras fúngicas. ¹⁸⁻²³

Entre otras complicaciones de las dermatofitosis se incluyen las exacerbaciones del asma y la dermatitis atópica. Los dermatofitos inducen un aumento en los linfocitos T-cooperadores tipo 2, lo que aumenta la sintomatología las enfermedades atópicas, complicándolas y volviéndolas refractaria a tratamiento. ^{1,2,18-22}

1.6 Diagnóstico Diferencial

Los diagnósticos diferenciales de la tiña podal son psoriasis, celulitis, infecciones por virus de herpes simple, dermatitis por contacto, eritrasma, impétigo, infecciones por bacterias Gram negativas, y enfermedades ampollas como pénfigo y penfigoide. ^{1,2,20-22}

1.7 Métodos diagnósticos

El diagnóstico de la tiña del pie se confirma por medio de un examen directo al microscopio donde se revela la parasitación del hongo, así como el cultivo confirmatorio. Las biopsias y las pruebas inmunoreaccionales se reservan para los

casos de dermatofitosis profundas. Se deben recolectar las escamas de la piel afectada por medio de raspado de la lesión de preferencia del límite de la placa escamosa, también llamada borde activo. Esto se realiza con dos portaobjetos o con la hoja de un bisturí.

Las escamas se colocan entre el portaobjetos y el cubreobjetos con soluciones aclarante como lo es el hidróxido de potasio en concentraciones que van del 10 al 20% y se usan dependiendo del grosor de la escama. Otras soluciones aclaradoras son el blanco de calcoflúor, dimetilsulfóxido y negro de clorazol. Al microscopio podremos observar células del estrato córneo parasitadas por filamentos largos, delgados y gruesos que van de 2 a 10 μm de ancho. En algunas ocasiones se pueden observar los artroconidios. ^{1,2,18-21}

Posteriormente se procede a realizar el cultivo de la muestra de escamas. Los medios de cultivo que se usan de rutina son el agar dextrosa Sabouraud y el agar Sabouraud más antibióticos y se incuban a una temperatura de 25 a 28°C. Se puede observar el desarrollo de colonias en 10 a 15 días, sin embargo, se sugiere esperar el desarrollo de la colona hasta por 30 días. ^{1,2,19-22}

La colonia que desarrolla *T. rubrum* se desarrolla en un promedio de 15 días en medio agar Sabouraud, macroscópicamente son cepas vellosas y granuladas. Las cepas vellosas son como su nombre lo indica de aspecto veloso, algodonoso, color blanco y apariencia seca. Algunos pueden presentar un pigmento difuso que puede ir desde el rosa hasta el rojo vino, lo que nos ayuda a distinguirlo de *T. mentagrophytes*. No siempre se observan el cambio en la coloración, sin embargo, se puede favorecer este proceso al sembrar en medios especiales como el papa-zanahoria y dextrosa al 1%. La colonia de la variedad granulada es de aspecto polvoso, blanco amarillento, plano que en ocasiones puede presentar pigmento rojo. En el examen directo del cultivo al microscopio se puede observar abundantes hifas

tabicadas de 2µm de diámetro con microconidios que nacen de las hifas, con aspecto piriforme que van desde 2 a 4 µm de diámetro y se disponen una de cada lado de la hifa. No es frecuente observar macroconidios, los cuales tienen un aspecto de puro, con un extremo redondeado y superficie lisa que miden entre 15 y 20 µm de diámetro. ^{1,2,18-22}

La colonia de *T mentagrophytes var interdigitale* es algodonosa, seca e ilimitada. Generalmente no producen pigmentos, pero en ocasiones puede presentar un color rojo vinoso. Si se observa una colonia de aspecto polvoso, plano seco, ilimitado, de color blanco o color blanco amarillento, se tratará de una colonia correspondiente a *T. mentagrophytes*. En el examen directo se observarán abundantes micelios delgados y tabicados, con zarcillos e hifas en espiral. En la forma granulosa se encuentran microconidios libres redondos o piriformes, se pueden nacer en particular de las hifas en forma alterna de “cruces de Lorena”. Los macroconidios que se observan miden entre 20 y 40 µm de Largo por 6-8 de ancho. ²⁻²²⁻²⁴

M. gypseum se desarrolla entre 8 a 10 días en agar Sabouraud, si se encuentra a una temperatura entre 25- 28°C. La colonia de aspecto polvoso inicia de color blanquecino que posteriormente adquiere un color beige, no presenta ningún pigmento. A la microscopía óptica podremos observar micelios delgados y tabicados, con abundantes macroaleuroconidios de 50 a 120 µm de largo por 10 a 20 µm de ancho en forma de huso o de hojas de árbol, los cuales poseen una membrana delgada con espículas. Los macroaleuroconidios se disponen en septos que se extienden de membrana a membrana. Los microaleuroconidios se presentan de manera escasa, con un aspecto piriforme y miden entre 4 a 6 µm. ^{18,25-26}

E. floccosum desarrolla colonias en un promedio de 10 a 15 días en agar Sabouraud dextrosa agar. Sin embargo, al ser un dermatofito pleomórfico se sugiere el cultivo en agar papa-zanahoria o arroz. Las colonias son limitadas con un aspecto

aterciopelado, de color blanco o beige. También puede tener un aspecto crateriforme o cerebriforme con un pigmento amarillo en la periferia. El examen directo del cultivo muestra macroconidios en forma de clavos o blastos con una base angosta y punta roma, de 20 a 40 μm por 8 a 10 μm de ancho.^{1,2 24}

1.7 Tratamiento

En el tratamiento para la tiña consiste en la administración tópica o sistémica de antimicóticos, en la mayoría de los casos, en especial en formas no inflamatorias es suficiente el tratamiento tópico. El tratamiento sistémico se reserva para los casos con mala respuesta a tratamiento inicial, así como en las formas clínicas diseminadas.^{25,26}

Los antimicóticos que se usan con mayor frecuencia son los azoles, su mecanismo de acción es la inhibición de síntesis de ergosterol, lo cual produce fuga de los componentes celulares por daño a la membrana celular fúngica, ocasionando la muerte del hongo. Algunos ejemplos de los fármacos tópicos de este grupo son el oxiconazol, miconazol, clotrimazol y el ketoconazol, el cual es un antifúngico de amplio espectro.²⁵⁻²⁷

El ketoconazol es un fármaco antifúngico que pertenece al grupo de los triazoles. Inhibe al citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14-a-dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo. Tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno.²⁶⁻²⁹

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. ²⁶⁻²⁹

No se ha encontrado teratogenicidad en humanos, asociada a la aplicación tópica de ketoconazol, y hasta el momento tampoco se ha encontrado que la aplicación tópica de ketoconazol se asocie a excreción por lactancia. No se recomienda su uso debido a la evidencia insuficiente tanto en embarazo como en lactancia, por lo que se consideran categoría C. Está contraindicada su aplicación en pacientes con alergia al ketoconazol, así como a los diferentes azoles. ²⁶⁻²⁹

Está indicado el ketoconazol en concentración al 2% para el tratamiento de las dermatofitosis superficiales como la tiña del pie, con aplicación una o dos veces al día dependiendo de la severidad y el área de extensión de la piel afectada. El tiempo de duración del tratamiento es de 3 a 4 semanas. ²⁶⁻²⁹

Las alilaminas inhiben la epoxidación del escualeno, bloqueando la síntesis de ergosterol de la membrana fúngica. La terbinafina es el antimicótico más empleado en este grupo, con adecuada respuesta a dermatofitos, sin embargo, en los últimos años se han reportado resistencia por parte de estos hongos. ²⁶⁻²⁹

Debido a la notable capacidad germicida, se ha extendido el uso de aceites vegetales ionizados para el tratamiento de diversas afecciones micóticas, entre ellas la tiña podal. ²⁶⁻²⁹

El ozono es una variedad alotrópica del oxígeno, molécula inestable constituida por tres átomos de oxígeno enlazados entre sí, que pueden descomponerse rápidamente, dejando un solo átomo de oxígeno el cual actúa como radical libre contra diferentes microorganismos. Los efectos antimicrobianos del ozono se describieron a finales del siglo XIX y desde entonces hasta la fecha se utiliza por su propiedad germicida directa sobre virus, bacterias, hongos y protozoarios. ^{30,33}

Las preparaciones médicas de ozono se pueden clasificar en hidroterapia de ozono, aceite ozonizado y autohemoterapia con ozono.³⁴⁻³⁵ En dermatología, los productos ozonizados pueden utilizarse para el tratamiento de dermatosis infecciosas, inflamatorias, eritematoescamosas así como para el tratamiento de heridas.³⁰⁻³⁶

Los mecanismos de acción del ozono incluyen múltiples propiedades, entre las que destacan sus cualidades antimicrobianas e inmunomoduladoras.³³⁻³⁶

Existen varias aseveraciones para explicar el efecto antimicrobiano de los productos ozonizados, en primer lugar, el ozono irrumpe las capas lipídicas de la membrana celular de los microorganismos. Al estar dañada la membrana celular, la permeabilidad de esta permite que las moléculas de ozono penetren al interior de la célula, liberándose en forma de radicales libres destruyendo el microambiente intracelular.³⁷⁻⁴⁰

Se ha observado que el ozono posee propiedades inmunorreguladoras, aumentando la cantidad de leucocitos, mejorando la capacidad fagocítica de los granulocitos y participa en la activación de linfocitos T. Al mismo tiempo aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, logrando la lisis de los diferentes microorganismos patógenos. Dicho estrés oxidativo activa moléculas como el factor transcripcional nuclear kappa B (NF-KB), que estimula respuestas inflamatorias al promover la producción de COX-2, PGE-2 y citocinas inflamatorias.^{30,31,40-45}

Los aceites vegetales son sustancias lipídicas, líquidas a temperatura ambiente, compuestas por triglicéridos hasta en un 98%. Los triglicéridos están formados por ésteres de ácidos grasos y glicerina. Los ácidos grasos presentes en los aceites vegetales son ácidos grasos no saturados, principalmente ácido oleico y ácido linoleico, los cuales en su estructura molecular poseen dobles enlaces los cuales reaccionan con las moléculas del ozono.

La ozonización de los aceites se produce por el burbujeo con ozono de estas sustancias bajo condiciones controladas, con la subsecuente formación de peróxidos y aldehídos. ⁴¹⁻⁴⁵El aceite o grasa vegetal emulsionado se hace reaccionar con el ozono por medio de un reactor de burbujeo. El ozono reacciona con los dobles enlaces presentes en el aceite o grasa vegetal dando lugar a la formación de distintas especies peroxídicas, responsables de la acción biológica de estos productos. El índice de peróxidos permite cuantificar la cantidad de aceite modificada por la oxidación de los dobles enlaces de los ácidos grasos presentes en los aceites vegetales, es decir, cuantifica los peróxidos formados de la reacción del ozono. ⁴⁰⁻⁴⁶

Al ozonizar un aceite vegetal, se obtiene una serie de compuestos químicos los cuales poseen un carácter germicida, útil para el tratamiento de heridas infectadas, fistulas y otros procesos sépticos locales. Además, estos peróxidos desempeñan varias funciones en el organismo que incluyen estimulación de varios sistemas enzimáticos de óxido-reducción, por lo que influyen positivamente sobre el transporte de oxígeno a los tejidos y en la cadena respiratoria mitocondrial; bloqueo de los receptores y muerte de células infectadas, así como un efecto sinérgico de reforzamiento de la capacidad fagocitaria. ⁴³⁻⁴⁶

Estos compuestos actúan directamente sobre las proteínas, provocando pérdida de la estabilidad celular de los microorganismos. Además, los peróxidos de los aceites ozonizados producen un agotamiento de los mecanismos de defensa antioxidantes de estas células con un aumento de radicales libres, los cuales van a reaccionar con las proteínas, ácidos nucleicos y lípidos de hongos virus y bacterias, ocasionando muerte celular. ⁴⁴⁻⁴⁷

La pared celular de los dermatofitos está constituida por carbohidratos, proteínas y lipoproteínas y el aceite de ozono es capaz de penetrar a través de esta pared,

entrar al citoplasma y llevar a cabo las reacciones oxidantes previamente descritas.

47-50

Es importante mencionar que los aceites actúan como emolientes, lo que añade un efecto protector en las dermatosis como la tiña podal, donde la infección micótica produce una pérdida de la función de barrera cutánea.⁴⁸⁻⁵¹

Existen varios estudios clínicos realizados con aceite ozonizado en el tratamiento de las dermatofitosis, comparado con solución de Whitfield y azoles. El aceite ozonizado ha mostrado un rango de eficacia entre el 93 al 97% de los pacientes, mientras que el ketoconazol en crema al 2% presenta una eficacia del 81 al 84%^{50,51}.

En 2002, Menendez y colaboradores realizaron un estudio incluyó un total de 213 pacientes tratados con aceite ozonizado tópico comparado con Ketoconazol tópico al 2% durante 6 semanas y mostró un 75 % de eficacia para el aceite ozonizado tópico y un 81 % para el Ketoconazol, sin diferencias significativas entre ambos grupos, considerándose que ambos medicamentos son igualmente eficaces en el tratamiento de la tiña del pie. Durante el estudio no se reportaron ningún caso de infección sobreañadida, ni tampoco se reportaron experiencias adversas durante el tratamiento en ninguno de los grupos de estudio.⁵⁰⁻⁵²

En otro estudio realizado evaluó 257 pacientes que formaban parte de las fuerzas armadas, con diagnóstico de tiña de los pies y se confirmó una curación del 83 % de los pacientes, mejoría parcial en 14% y solo el 2.4% de los pacientes se mantuvo activa la tiña podal cuando se trataron con aceite ozonizado.⁵³

Recientemente se ha comparado el uso tópico de ketoconazol al 2% con aceite y agua ozonizada, en este estudio se incluyeron 60 pacientes con tiña podal, los cuales se dividieron en dos grupos de 30 pacientes. En el grupo que recibió ketoconazol tópico, 6 pacientes continuaron con lesiones propias de la tiña del pie,

sin embargo, sólo un paciente en continuó con síntomas en el grupo que recibió agua y aceite ozonizado. ⁴⁶

Aún existen incógnitas acerca sobre la eficacia de los aceites ozonizados en el tratamiento de diferentes dermatosis infectocontagiosas, sin embargo, la mayoría de los estudios alientan a continuar las investigación para poder ofrecer a los pacientes mejores opciones terapéuticas, a un bajo costo y con efectos adversos mínimos.

Capítulo 2. Planteamiento del problema

¿Cuál es el tratamiento tópico más eficaz para el tratamiento de la tiña del pie, ketoconazol en crema al 2% vs aceite de oliva ozonizado con índice de peróxido de 1000 mEq/L?

Capítulo 3. Justificación

Las dermatofitosis de los pies, es la más frecuente de las infecciones superficiales por hongos. En los últimos años se ha observado que los aceites vegetales ozonizados tienen igual o mejor éxito terapéutico en las dermatofitosis comparado con los tratamientos tradicionales, por lo que es esperado que el aceite de oliva ozonizado tenga una eficacia superior a la terapia tradicional, por lo que la razón riesgo beneficio de este estudio se ve justificada. Además, no existe en nuestro país un estudio que compruebe la eficacia del aceite de oliva ozonizado el tratamiento de la tiña del pie, por lo que, de manera secundaria, se pretende confirmar eficacia del aceite de oliva ozonizado con un índice de peróxido de 1000 mEq/L, en la población mexicana.

Capítulo 4. Hipótesis

El aceite de oliva ozonizado administrado de manera tópica dos veces al día por 4 semanas en el área afectada deberá tener una eficacia superior que el ketoconazol en crema al 2% aplicado 2 veces al día por 4 semanas.

Capítulo 5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Demostrar que el tratamiento con aceite de oliva ozonizado con un índice peróxido de 1000 mEq/L es más eficaz que el Ketoconazol al 2% en el tratamiento tópico de la tiña del pie

5.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de resolución de los pacientes tratados con ketoconazol en crema al 2% con diagnóstico de tiña de los pies
- Determinar la frecuencia de resolución tratados con acetite ozonizado 1000 mEq/L con diagnóstico de tiña de los pies
- Comparar la frecuencia de resolución del proceso infeccioso en ambos grupos de tratamiento
- Identificar el agente causal de la tiña podal por medio de examen directo y cultivo.
- Determinar el número de pacientes que presenta efectos adversos del tratamiento tópico con aceite de oliva ozonizado 1000 mEq/L así como del Ketoconazol en crema al 2%.

Capítulo 6. Materiales y métodos

6.1 Diseño del estudio:

Se trató de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto en pacientes con tiña podal. Hubo dos grupos paralelos de pacientes, un grupo recibirá tratamiento

con aceite de oliva ozonizado con un índice de peróxido de 1000 mEq/L y otro recibirá ketoconazol al 2%; ambos para aplicación tópica dos veces al día por 4 semanas. Se evaluó la respuesta al tratamiento a las 2 semanas de haber iniciado con la aplicación tópica de los fármacos y nuevamente al haber concluido las 4 semanas de tratamiento. Al finalizar el tratamiento se evaluó por última vez para determinar recurrencia de la enfermedad.

6.2 Universo de estudio

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y microbiológico positivo de tiña podal que cumplieron con los criterios de inclusión planteados para dicha investigación en el periodo comprendido entre diciembre de 2017 y septiembre de 2018

6.3 Lugar de realización.

Servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud - Hospital Civil de Culiacán.

Periodo de tiempo de realización: 1 de diciembre de 2017 a 30 de septiembre de 2018.

6.4 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y microbiológico de Tiña del Pie. Diagnóstico clínico: Lesiones cutáneas características de estas afecciones tales como, presencia de vesículas, escamas, áreas maceradas y eritemas según forma clínica y la fase de la lesión. Diagnóstico Microbiológico: Examen directo de escamas de las lesiones clínicas al microscopio de luz óptica positivo con la presencia de micelios. Este estudio microbiológico demostró la presencia de dermatofitos.

- Que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.
- Sin tratamiento previo en los últimos 5 días previos a la consulta con antimicóticos tópicos o esteroides tópicos en lesiones de los pies

6.5 Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes con

- Uso concomitante de corticoides, citostáticos o inmunodepresores sistémicos.
- Historia clínica de alergia a los medicamentos a estudiar
- Presencia de levaduras o estructuras correspondientes a hongos no dermatofitos en el examen directo micológico.

6.6 Criterios de eliminación

- Sin deseos de continuar con el tratamiento.
- Falta de adhesión al tratamiento.
- Cuando presenten eventos adversos severos
- Uso de otros tratamientos antimicrobianos o corticoesteroides tópicos y sistémicos.

6.7 Análisis estadístico propuesto:

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos a través de medias y desviaciones estándar para el caso de variables continuas y mediante frecuencias y proporciones en el caso de variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de χ^2 para variables categóricas y t-student para variables continuas

6.8 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó en el programa estadístico EPIDAT 4.0 para una diferencia de respuesta al tratamiento del 13% entre los grupos de estudio, con una efectividad estimada del 95% para el grupo tratado con aceite de oliva ozonizado y del 82% para el grupo de tratamiento con Ketoconazol, para un error alfa del 0.05 y un poder del 80%, resultando en una “n” de 188 pacientes (94 pacientes por grupo).

6.9 Descripción general del procedimiento

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad, que acudieron al servicio de dermatología y micología del Hospital Civil de Culiacán que presentaron datos obtenidos mediante interrogatorio y exploración física que permitieran hacer el diagnóstico de tiña de pie en el tiempo comprendido entre 1 de diciembre de 2017 a 30 de septiembre de 2018. Para establecer el diagnóstico se tomó en cuenta la presencia de eritema, escama, queratosis, maceración, vesículas, y/o fisuras, en los pies, en el área interdigital, plantar o dorsal.

Posteriormente se procedió a examen microbiológico para confirmar diagnóstico de dermatofitosis; el cual consistió en la obtención de material por medio raspado de lesiones cutáneas con hoja de bisturí estéril, se reclutó la muestra en cajas de Petri. Se colocó la muestra en portaobjetos donde se añadió hidróxido de potasio al 10 % y se protegió con cubreobjetos. Se observó la muestra en microscopio óptico a 10 y 40 x. El resto del material se cultivó en medio Agar Sabouraud a temperatura ambiente, al obtener el crecimiento de la colonia 14 días después, se observaron las características microscópicas del cultivo obtenido. Se tomó la muestra del cultivo y se tiñó con azul de metileno y se observó al microscopio óptico en aumento de 10 y 40x.

6.10 Recolección de datos

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo, se procedió a la firma del consentimiento informado (Anexo 1) por el paciente y posteriormente se recabó la siguiente información en la hoja de recolección de datos realizada previamente para el estudio (Anexo 2): datos demográficos (edad, sexo, ocupación), clínicos (topografía, variedad clínica), después se asignó al paciente un grupo de tratamiento mediante la tabla de aleatorización de grupos realizada mediante computadora (Anexo 3).

El tratamiento se estableció, de acuerdo a la tabla de aleatorización realizada mediante software computacional, de la siguiente manera:

Grupo de tratamiento 1: Se indicó aplicar Nizoral[®] crema, la cual contiene ketoconazol al 2%, por la mañana y por la noche en la superficie de la piel afectada de los pies por 4 semanas

Grupo de tratamiento 2: Se indicó aplicar Dermoxil[®] 1000, el cual contiene aceite de oliva ozonizado con un índice peróxido de 1000 mEq/L, por la mañana y por la noche en la piel afectada de los pies por 4 semanas.

A todos los pacientes se les solicitó acudir dos semanas después de iniciar se realizó el examen físico, evaluación clínica, se interrogó la adhesión al tratamiento, se realizó interrogatorio de eventos adversos y se citó para la cita de revisión a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento. Al transcurrir 4 semanas de tratamiento se realizó el examen físico, se interrogó la adhesión al tratamiento, se realizó interrogatorio de Eventos Adversos, se realizó examen micológico y se citó para la consulta dos semanas después de haber finalizado el tratamiento para valorar recaída de la enfermedad. En la última consulta se evaluó si el paciente presentó datos clínicos sugestivos de tiña del pie.

6.11 Análisis de datos

Una vez recolectados los datos necesarios se procedió a ingresar los mismos en una base de datos del programa SPSS para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto para estimar el análisis logístico para estimar las medidas de tendencia central y dispersión de datos. Se analizaron medidas de tendencia central, las variables categóricas se analizaron con chi cuadrada y las variables continuas se compararon con t de student. Se considero p significativa <0.05.

6.12 Reporte y redacción de resultados

Una vez concluido el análisis estadístico, se realiza interpretación crítica de los resultados obtenidos en el estudio y con esto se realizó la redacción de la tesis.

Cuadro de definición operacional de variables

6.13 Tabla operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Definición Operacional	Instrumento de medición	Escala de medición
Tiña del pie	Cualitativa nominal	Proceso inflamatorio de la piel de los pies ocasionado por agentes fúngicos	-----	Si/no
Tratamiento tópico con aceite de oliva	Cualitativa nominal	Administración de aceite de oliva tópica	-----	Si/no

ozonizado 1000 mEq/L		cada 12 horas por 4 semanas en área afectada de los pies		
Terapia con crema de ketoconazol	Cualitativa nominal	Administración de ketoconazol en crema al 2%, cada 12 horas por 4 semanas		
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión al estudio expresado en años.	-----	Años
Género	Cualitativa nominal	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	-----	Masculino Femenino
Localización de la lesión	Cualitativa nominal	Segmento corporal que se ve afectado por la lesión.	Exploración física	Dorso de pie Plantar Intedigital

Morfología	Cualitativa nominal	Tipo de lesiones dérmicas elementales encontradas en la exploración física	Exploración física	Eritema, escama, maceración, vesículas
Estudio Microbiológico	Categórica nominal	Resultado del examen directo y del cultivo de la muestra de pie obtenida durante el examen clínico		Positivo/negativo
Recuperación complete	Cualitativa nominal	Paciente con una resolución completa del eritema, escama y maceración posterior al tratamiento.	Exploración física	Si/no
Recuperación parcial	Cualitativa nominal	Disminución de eritema, escama o maceración con respecto a la primera visita	Exploración física	Si/no
Sin recuperación	Cualitativa nominal	Pacientes sin mejoría de la	Exploración física	Si/no

		sintomatología con hallazgos clínicos similares a los encontrados en la primera visita		
Recaída	Cualitativa nominal	Reaparición de los síntomas tras un periodo libre de enfermedad.	Exploración física	Si/no

6.14 Estandarización de instrumentos de evaluación

Descripción del grado de mejoría

El grado de mejoría se evaluó comparando los hallazgos clínicos en la exploración física posterior a dos semanas de haber iniciado el tratamiento y a las 4 semanas de tratamiento.

- a. Recuperación completa: Paciente con una resolución completa del eritema, escama y maceración posterior al tratamiento.
- b. Recuperación parcial: Disminución de eritema, escama o maceración con respecto a la primera visita, en cuyo caso se indicó el mismo tratamiento por dos semanas más.
- c. Sin recuperación. Pacientes sin mejoría de la sintomatología con hallazgos clínicos similares a los encontrados en la primera visita, en estos casos se indica un nuevo esquema terapéutico.

- d. Recaída. Reparición de los síntomas tras un periodo libre de enfermedad.
- e. Fallas en el tratamiento : falta de adherencia a las instrucciones médicas que lleven a la no resolución de la enfermedad.

Capítulo 7. Aspectos éticos

El protocolo fue sometido para evaluación y aprobación por parte del Comité de Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán y se recabaron en todos los casos la firma del consentimiento informado. La investigación se apega a lo establecido en el artículo 100 del TITULO QUINTO/ CAPÍTULO ÚNICO: Investigación para la salud de la Ley General de Salud:

ARTÍCULO 100. La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

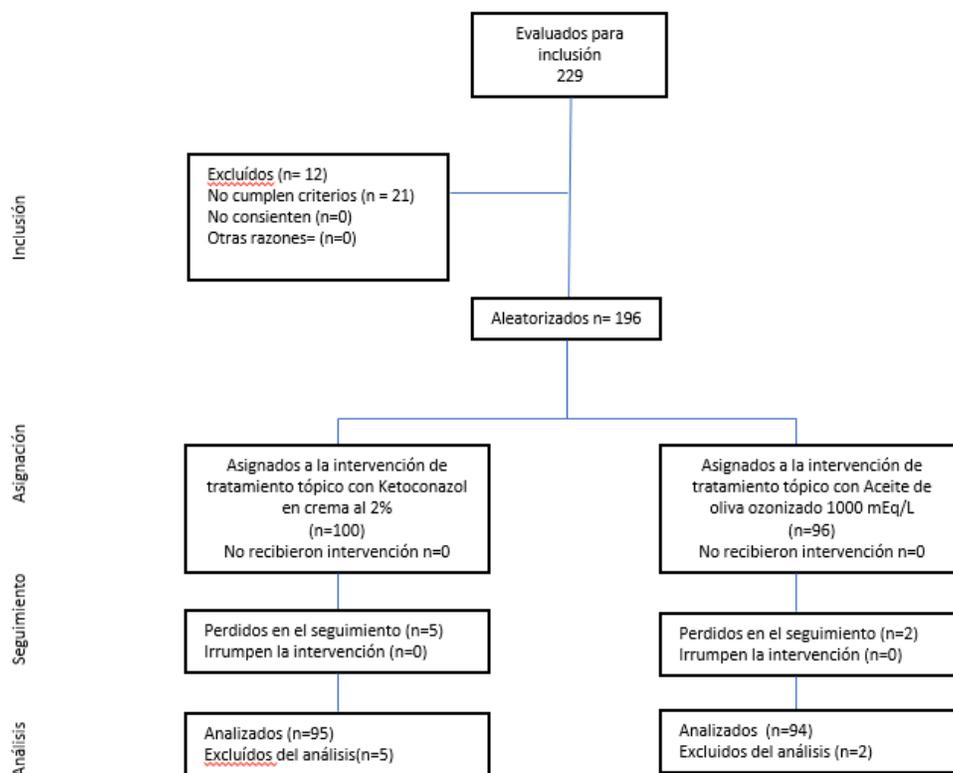
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y
- VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación. La presente investigación se apegó a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) en la cual se exponen los principios éticos para investigación médica en seres humanos.⁵⁴

Capítulo 8. Presupuesto y personal

Se involucró en el desarrollo del protocolo de investigación a los residentes del servicio de Dermatología del Hospital Civil de Culiacán así como a los médicos adscritos a este servicio.

9. Resultados

9.1 Características generales de la población



Gráfica 1. Diagrama del ensayo clínico, aleatorizado de comparación del tratamiento tópico para la tiña del pie entre el ketoconazol en crema al 2% y el aceite de oliva ozonizado de 1000 mEq/L.

Se evaluaron n=229 pacientes que durante la exploración física presentaron hallazgos sugestivos de tiña de los pies. De estos, n=12 (5.2%) pacientes presentaron examen directo negativo para estructuras micóticas por lo que fueron excluidos del estudio. En n=21 (9.1%) pacientes de los evaluados, se encontró la presencia de levaduras, por lo que se excluyeron del estudio. En total se estudiaron n=189 (100%) pacientes, en la gráfica 1 se presenta el diagrama de flujo del presente estudio.

Según la aleatorización realizada por computadora Se les indicó tratamiento con ketoconazol en crema al 2% 2 veces al día por 4 semanas a n=95 (50.3%) pacientes

(grupo 1), mientras que se les indicó el uso de aceite ozonizado de oliva, 2 veces al día por 4 semanas a n=94 (49.7%) (grupo 2).

Se encontraron n=196 pacientes con diagnóstico de Tiña de los pies, n=7 (3.5%) pacientes no acudieron a la primera cita de control por lo que se excluyeron del análisis del estudio. En total se analizaron los datos de n=189 pacientes con diagnóstico de tiña podal.

De estos n=189 (100%) pacientes n=108 eran mujeres (57.14%) y n=81 (42.85%) hombres con una relación mujer-hombre de 1.33 En el grupo 1, grupo de pacientes tratados con ketoconazol, el n=49 (60.5%) de los pacientes eran hombres, mientras que en el grupo 2, tratados con aceite de oliva ozonizado, el n=32 (39.5%) fueron pacientes del sexo masculino, el valor p fue de 0.15.

La edad mínima de presentación fue de 18 años y la máxima fue de 85 años con una media de 51.5 años, con una desviación estándar de 14.2 años, el grupo de edad más afectado fue el de los 51 a 60 años de edad con n=67 (35.4%) (Gráfica 1). En el grupo de pacientes tratados con ketoconazol, la edad media fue de 51.4 años con una desviación estándar de 14.6 años, el grupo de edad más afectado fue el de 51 a 60 años de edad con n=28 (29.4%) pacientes, mientras que en el grupo en el que se indicó aceite de oliva ozonizado la edad media de presentación fue de 53.5 años con una desviación estándar de 13.72 años, el grupo de edad más afectado fue el de los 50 a 59 años con n=39 (41.4%) pacientes.

Las principales ocupaciones fueron las actividades del hogar en n=95 (50.2%) pacientes, obreros n=34 (17.9%) y n=20 (10.5%) pacientes eran comerciantes. Entre las diferentes ocupaciones se obtuvo un valor de p de 0.005

El n=72 (91.5 %) de los pacientes refirieron vivir en el municipio de Culiacán, el resto tenían su residencia en los municipios de Navolato n=8 (4.2%), Salvador Alvarado n=5 (2.6%) y Badiraguato n=4 (2.1%).

En la tabla1 se expresan las principales características demográficas de los pacientes de cada grupo del estudio.

Característica	Grupo 1 (Ketoconazol)	Grupo 2 (Aceite Ozonizado)	Valor p
Sexo (mujeres)	n=46 (48.4%)	n=62 (65.9%)	0.15
Edad (media)	51.44	53.59	
Ocupación (Hogar)	n=42 (44.21%)	n=53 (56.38%)	0.005
Lugar de residencia (Culiacán)	n=35 (36.85%)	n=37 (39.3%)	0.003

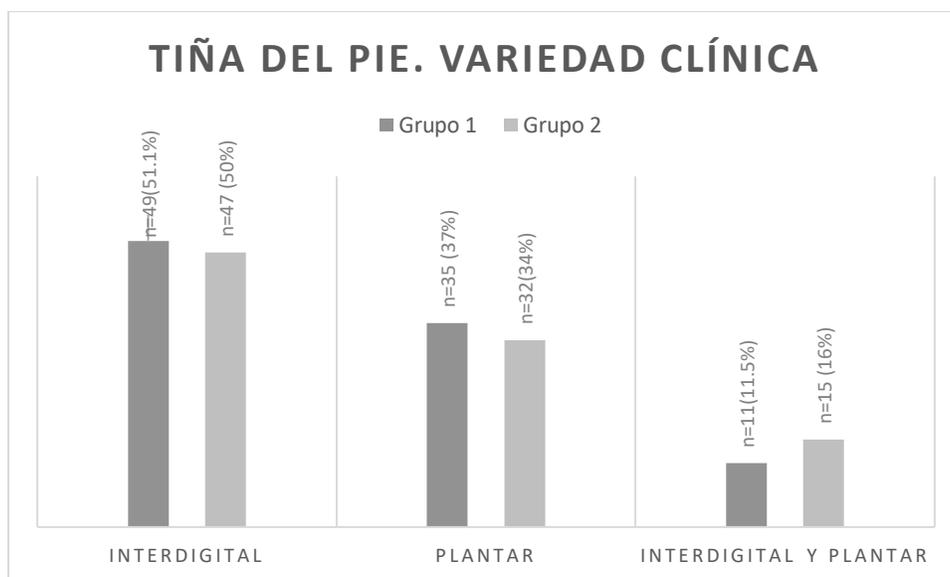
Tabla 1. Principales características demográficas por grupo y valor p

9.2 Hallazgos clínicos de los pacientes.

En cuanto a la topografía de los pacientes que tuvieron diagnóstico de tiña podal n=116 (61.3%) pacientes presentaba afectación unilateral mientras que n=73 (38.6%) pacientes presentaron afección de manera bilateral. En el grupo 1 (Ketoconazol crema 2%), n=61 (64.2%) de los pacientes presentaron tiña podal unilateral y n= 34 (35.8%) presentó tiña podal bilateral. En el grupo 2 (Aceite ozonizado 1000 mEq/L) n=55 (58.5%) pacientes presentaron tiña de pie unilateral y 41.5% (n=39). El valor p fue de 0.647, por lo que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Morfológicamente n=89 (47.1%) pacientes tenían lesiones caracterizadas por eritema y escama, n=77 (40.7) pacientes sólo tenían escama y n=23 (12.2%) de los pacientes tenía pacientes tenían datos de maceración. El valor de p=0.722, por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Las variedades clínicas que observamos en los pacientes fueron interdigital y la plantar. N=95 (58%) de los pacientes presentaron la variedad interdigital, n=67 (35.4%) presentó afectación plantar y n= 26 (13.8 %) presentaron afectación de manera simultánea en área interdigital y planta. El valor p fue igual a 0.786, es decir, no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados y las variedades clínicas que se encontraron en estos. Gráfica 2

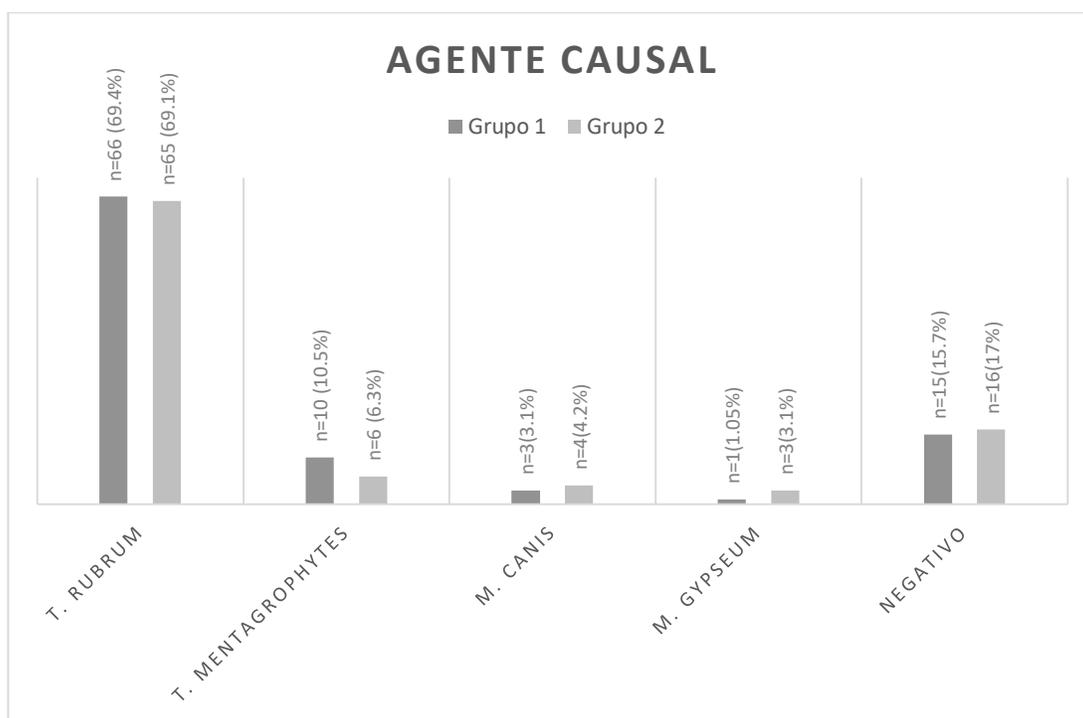


Gráfica 2. Variedades clínicas de tiña plantar que se encontraron en los pacientes del estudio

9.3 Resultados del estudio micológico

El examen directo fue positivo en todos los casos, en los que se demostró en 189 (100%) pacientes la presencia de estructuras filamentosas, hialinas, correspondientes a micelios. En los cultivos se encontró *T. rubrum* en (n=131)

69.3%, el segundo en frecuencia fue *T. mentagrophytes* con n=16 (8.5%) , *M. canis* n=7 (3.7%) *M. Gypseum* n=4 (2.1%). El cultivo fue negativo en el n=31 (16.4%) . En la tabla 5 se describen los diferentes grupos de dermatofitos encontrados en los grupos estudiados. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados (p=0.703). Gráfica 3



Gráfica 3. Resultado de los dermatofitos aislados en los cultivos.

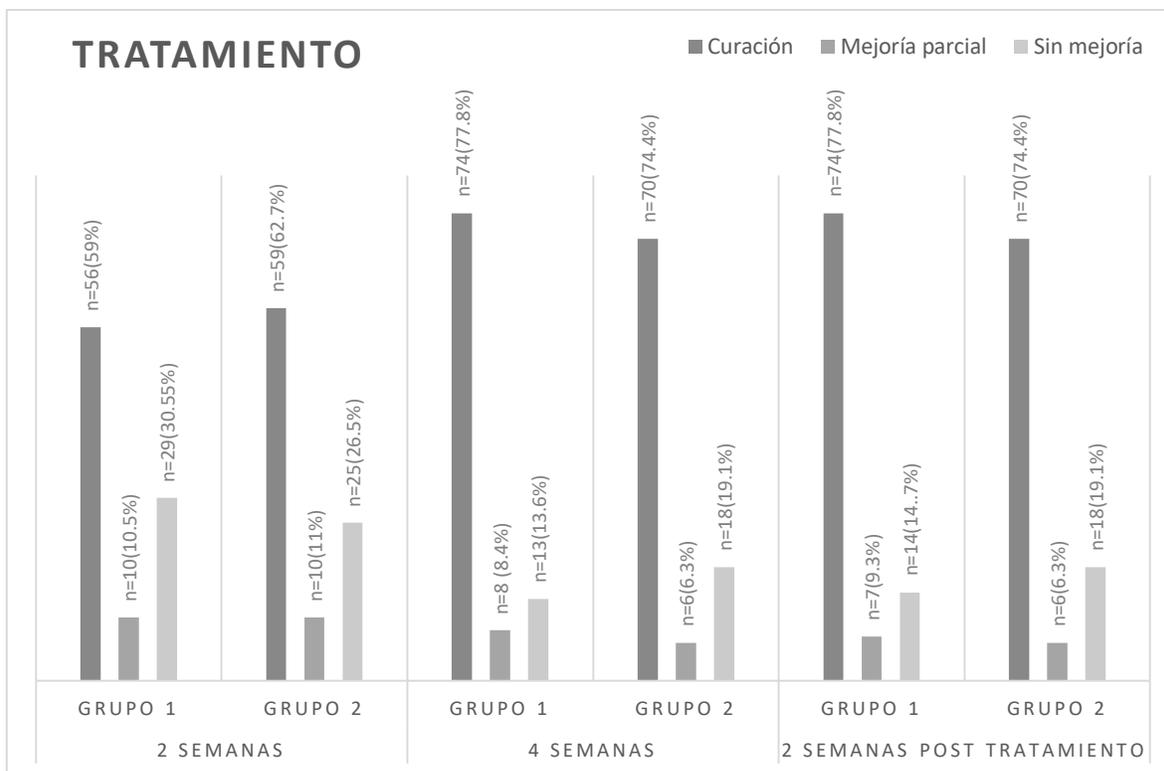
Comparación del desenlace entre los dos grupos.

La resolución fue evaluada de acuerdo con la desaparición de los signos y síntomas de la tiña de los pies como eritema, escama, maceración y fisuras. Los pacientes que presentaron resolución completa de las lesiones a las 2 semanas constituyeron el n=115 (60.8%) de total de pacientes analizados. N=20 (10.6%) presentó mejoría parcial, con una disminución de las lesiones con respecto de la dermatosis que se observó al inicio y n=54 (28.6%), no presentaban mejoría con respecto a dermatosis

inicial. En el grupo 1, tratado de manera tópica con ketoconazol en crema al 2%, n=56 (60.8%) pacientes presentaron curación a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, mientras que en el grupo 2 tratado con aceite de oliva ozonizado de 1000 mEq/L presentaron curación completa n=59 (62.7%) pacientes. El valor de $p=0.369$, por lo que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

A las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, n=144 (76.2%) de los pacientes presentaron curación completa. El n=14 (7.4%) presentó una mejoría parcial de las lesiones. El n=31 (16.4%) se mostró sin mejoría de la dermatosis. En el grupo 1, n=74 (77.9%) presentaron curación completa de lesiones y en el grupo 2 el n=69 (74%) resolvieron completamente. Al comparar los resultados entre dos grupos obtuvimos un valor de $p=0.580$, es decir, sin diferencia estadísticamente significativa.

Se realizó una evaluación 2 semanas después de finalizar el tratamiento, n=144 (76.1%) presentaron resolución completa de la tiña del pie, n=13 (6.8%) pacientes presentaron mejoría parcial de las lesiones y n=30 (15.8%) pacientes permanecieron sin mejoría. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados ($p=0.501$). Gráfica 4



Gráfica 4. Resultados del tratamiento

De los n =189 pacientes que se estudiaron, solamente n=2 (1.05%) pacientes refirieron eritema y prurito al iniciar el tratamiento con aceite ozonizado, el cual resolvió espontáneamente sin la necesidad de añadir otro tratamiento, así como tampoco fue necesario evitar la exposición al aceite ozonizado.

El apego a tratamiento se interrogó durante las consultas a las dos y cuatro semanas. A las dos semanas de tratamiento n=8 (4.2%) pacientes reportaron aplicado el tratamiento menos de 12 días. N=5 (2.6%) pacientes pertenecieron al grupo 1, tratado con ketoconazol en crema al 2% y n=3 (1.5%) pacientes pertenecieron al grupo 2, tratado con aceite de oliva ozonizado. Sin diferencia estadística entre los dos grupos (0.479).

Al finalizar el tratamiento se interrogó a los pacientes el apego al tratamiento. El n=176 (93%) de los pacientes refirió haber aplicado el tratamiento más de 12 días. De los pacientes que refirieron un deficiente apego al tratamiento n=7 (3.7%)

pertenecían al grupo 1 con tratamiento tópico de ketoconazol crema 2% y n=6 (3.1%) pacientes con apego inadecuado pertenecían al grupo 2 (aceite ozonizado). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.72$).

Capítulo 10. Discusión.

La tiña de los pies es una de las micosis superficiales más frecuentes. En este estudio se analizaron 189 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de tiña podal el 57.14% de nuestros pacientes fueron mujeres contrario a lo reportado en la literatura mundial donde se refiere una mayor frecuencia de tiña del pie en hombres, sin embargo, en los últimos estudios realizados en nuestro país sobre tiña, así como en el presente estudio, se encontró un predominio de pacientes del sexo femenino.^{1,2,55}

El grupo de edad más afectado por tiña podal fue de 51 a 60 años de edad, seguido por el grupo de 41 a 50 años. Lo que coincide con lo reportado en la epidemiología mundial de la tiña del pie.^{1-10, 55,56}

Actualmente se considera que al estudiar poblaciones urbanas con diagnóstico de tiña del pie, la ocupación de los pacientes no tiene relevancia. En el presente estudio las actividades del hogar predominaron en la ocupación de los pacientes con tiña del pie, lo que corresponde al predominio del género femenino en nuestro estudio. Seguido de obreros y comerciantes.^{1-10,56}

En cuanto a la topografía de los pacientes que tuvieron diagnóstico de tiña podal 116 pacientes presentaba afectación unilateral mientras que 73 pacientes presentaron afección de manera bilateral. no hubo diferencias significativas entre

los dos grupos estudiados. Morfológicamente el 47.1% pacientes tenían lesiones caracterizadas por eritema y escama 40.7% pacientes sólo tenían escama y el 12.2% de los pacientes tenía pacientes tenían datos de maceración. La variedad clínica más frecuente fue la forma interdigital, la cual se presentó en la mitad de los pacientes, seguido de la forma plantar, y el 13.8% presentó coexistencia de las dos variedades clínicas anteriores. A pesar en los últimos estudios en nuestro país reportan la variedad plantar como la más frecuente, los resultados del estudio coinciden con lo reportado en la literatura mundial, siendo la variedad interdigital la más frecuente, seguido de la variedad plantar. Así como en otros estudios de tiña del pie, al igual que lo encontrado en este estudio, las formas clínicas de tiña plantar e interdigital pueden coexistir en el mismo paciente. ^{1-10,55,56}

T. rubrum fue el dermatofito encontrado como agente causal en más de dos tercios de los pacientes analizados, seguido de *T. mentagrophytes*, *M. canis* y *M. gypsum*. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en otros estudios, en los que *T. rubrum* continúa siendo el agente fúngico causante de la mayoría de las tiñas del pie. Cerca de la tercera parte de los pacientes obtuvieron un resultado de cultivo negativo, esto coincide con lo reportado en otros centros, ya que sólo se logra aislar a los agentes etiológicos en un 40 a 60% de los casos. ^{2-6, 55,56}

La resolución fue evaluada de acuerdo con la desaparición de los signos y síntomas de la tiña de los pies como eritema, escama, maceración y fisuras, ya que hasta el momento no se cuenta con un instrumento de evaluación objetivo para medir la gravedad de la tiña podal. En el grupo 1, tratado de manera tópica con ketoconazol en crema al 2%, el 58% de los pacientes presentaron curación a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, mientras que en el grupo 2 tratado con aceite de oliva ozonizado de 1000 mEq/L presentaron curación completa 62% de los pacientes. Sin diferencias estadísticamente significativas. Al completar el tratamiento, el 76.2% de los pacientes presentaron curación completa. En el grupo 1, tratados con ketoconazol en crema al 2%, el 77.9% de los pacientes presentaron curación

completa de lesiones en comparación con en el grupo 2 en el que el 74% resolvieron la dermatosis por completo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Otros estudios en los que se han comparado la efectividad del aceite ozonizado con el uso de azoles tópicos como el ketoconazol, encontramos hallazgos similares. Menendez y colaboradores, realizó un estudio con una población similar a la de nuestro estudio, donde se reportó un 75 % de eficacia para el aceite ozonizado tópico y un 81 % para el Ketoconazol. LU Jianyun y colaboradores, estudiaron la eficacia del tratamiento tópico de la combinación de agua con aceite vegetal ozonizado, comparando con ketoconazol en crema, en este estudio tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en nuestro estudio, en los que se observa que el aceite ozonizado de oliva con un índice de peróxido de 1000 mEq/L, aplicado dos veces al día en la piel afectada por la tiña del pie, tiene una eficacia similar a la terapia tópica con ketoconazol en crema al 2%.⁵³⁻⁵³

Dos pacientes en el grupo de aceite ozonizado, reportaron haber presentado eritema y prurito leve al aplicar el medicamento, el cual resolvió espontáneamente sin requerir tratamiento, ni suspensión de la terapia. En nuestro estudio no se reportaron efectos adversos graves en ninguno de los dos grupos. Confirmando los resultados de estudios previos, en los que reportan que el aceite de oliva ozonizado, es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la tiña del pie.⁵⁰⁻⁵³

El apego al tratamiento se evaluó al interrogar a los pacientes la cantidad de días en las que aplicaron el medicamento, sin embargo, al ser un estudio en el que se evaluaron medicamentos aplicados de manera tópica, es difícil evaluar la dosis exacta que fue aplicada en la piel afectada de los pacientes con tiña del pie.

Otra limitación que se observó en el estudio fue hasta el momento no se cuenta con un sistema de evaluación objetivo de la tiña del pie, esto por la variedad de lesiones clínicas que puede presentar la tiña podal, por lo que sería de gran utilidad contar con una escala de valoración de tiña podal para mejorar demostrar con mayor objetividad la eficacia de los diferentes tratamientos para esta dermatosis.

Capítulo 11. Conclusiones.

La tiña del pie es una dermatosis causada por hongos del tipo dermatofitos. En el estudio realizado en el Hospital Civil de Culiacán, en el departamento de dermatología y micología, fue más frecuente en mujeres, entre los 51 a 60 años de edad. La ocupación mayormente reportada fueron las actividades relacionadas con el hogar.

La afección unilateral fue la más común, presentando eritema y escama como lesiones elementales predominantes. La variedad clínica que se observó con mayor frecuencia fue la interdigital. El agente etiológico que se logró aislar con mayor frecuencia fue *T. rubrum* en los dos grupos de estudio.

Los pacientes que recibieron tratamiento tópico para tiña del pie con aceite de oliva ozonizado con un índice de peróxidos de 1000 mEq/L, mostraron porcentajes de curación similares a los que recibieron tratamiento tópico con ketoconazol en crema al 2%, por lo que se considera que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el aceite de oliva ozonizado de 1000 mEq/L y ketoconazol en crema al 2% para el tratamiento de la tiña podal.

Bibliografía.

1. Arenas Guzmán R. Micología médica ilustrada (4a: McGraw Hill México; 2013. (76-93)
2. Bonifaz Trujillo JA. Micología médica básica 4a: McGraw Hill Mexico; 2012.
3. Pellizzari C. Recherche sur Trichophyton tonsurans. *G Ital Mal Veneree*. 1888. 29:8
4. Pérez Bruzón Marlenys, Batista Romagosa Maritza, López Osorio Danisela, Siam Alonso Norma, Raventós Vázquez Ana Mercedes. Consideraciones actualizadas sobre la patogenia de la tiña pedis. *Medisan*.2010 ; 14(1).
5. Zamani S, Sadeghi G, Yazdinia F, Moosa H, Pazooki A, Ghafarinia Z, et al. Epidemiological trends of dermatophytosis in Tehran, Iran: A five-year retrospective study. *J Mycol Med*. 2016;26(4):351-8.
6. Hayette M-P, Sacheli R. Dermatophytosis, Trends in Epidemiology and Diagnostic Approach. *Current Fungal Infection Reports*. 2015;9(3):164-79
7. Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(3):374-88.
8. Lopez-Martinez R, Manzano-Gayosso P, Hernandez-Hernandez F, Bazan-Mora E, Mendez-Tovar LJ. Dynamics of dermatophytosis frequency in Mexico: an analysis of 2084 cases. *Med Mycol*. 2010;48(3):476-9.
9. Gómez Moyano E, Crespo Erchiga V, Martínez Pilar L. Dermatofitosis. *Piel*. 2016;31(8):546-59.
10. García-Romero MT, Arenas R. New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J Invest Dermatol*. 2015;135:655–7.
11. Jaradat SW, Cubillos S. Krieg Low DEFB4 copy number and high systemic hBD-2 and IL-22 levels are associated with dermatophytosis. *J Invest Dermatol*. 2014;135:750–8
12. Ali-Shtayeh MS, Yaish S, Jamous RM, Arda H, Husein EI. Updating the epidemiology of dermatophyte infections in Palestine with special reference to concomitant dermatophytosis. *J Mycol Med*. 2015;25(2):116-22.
13. Arenas R. Dermatofitosis en México. *Rev iberoam Micol* 2002; 19: 63-67.

14. Kaushik N, Pujalte GG, Reese ST. Superficial Fungal Infections. *Prim Care*. 2015;42(4):501-16.
15. Kutlubay Z, Yardimci G, Kantarcioglu AS, Serdaroglu S. Acral manifestations of fungal infections. *Clin Dermatol*. 2017;35(1):28-39.
16. Amazan E, Aoun A, Guillier A, Baubion E, Hurtrel G. Micosis superficiales. *EMC - Tratado de Medicina*. 2016;20(4):1-7.
17. Diongue K, Ndiaye M, Diallo MA, Seck MC, Badiane AS, Diop A, et al. Fungal interdigital tinea pedis in Dakar (Senegal). *J Mycol Med*. 2016;26(4):312-6.
18. Kollipara R, Peranteau AJ, Nawas ZY, Tong Y, Woc-Colburn L, Yan AC, et al. Emerging infectious diseases with cutaneous manifestations: Fungal, helminthic, protozoan and ectoparasitic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):19-30.
19. Moubasher AH, Abdel-Sater MA, Soliman Z. Incidence and biodiversity of yeasts, dermatophytes and non-dermatophytes in superficial skin infections in Assiut, Egypt. *J Mycol Med*. 2017;27(2):166-79.
20. Wanat KA, Dominguez AR, Carter Z, Legua P, Bustamante B, Micheletti RG. Bedside diagnostics in dermatology: Viral, bacterial, and fungal infections. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):197-218.
21. Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, López IP, Tercedor-Sánchez J. Luz de Wood en dermatología: una técnica imprescindible. *Piel*. 2014;29(8):487-94.
22. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD001434
23. Nenoff P, Kruger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbuhl R, Tietz HJ. Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):749-77
24. Rodríguez Díaz JL. Tiña pedis. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2011;18(8):499-500.

25. Shi TW, Zhang JA, Zhang XW, Yu HX, Tang YB, Yu JB. Combination treatment of oral terbinafine with topical terbinafine and 10% urea ointment in hyperkeratotic type tinea pedis. *Mycoses*. 2014;57(9):560-4.
26. Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Onozuka D, Hagihara A, et al. Adherence to oral and topical medication in 445 patients with tinea pedis as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Eur J Dermatol*. 2015;25(6):570-7.
27. Pereiro Ferreiros M, Jr., Garcia-Martinez FJ, Alonso-Gonzalez J. Update on the treatment of superficial mycoses. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(9):778-83.
28. Nenoff P, Kruger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(5):387-410.
29. González GN, López EF, Bonafe JM. Tratamiento de las tiñas. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2013;20(5):289-96.
30. Patel PV, Kumar V, Kumar S, Gd V, Patel A. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *J Investig Clin Dent*. 2011;2(4):248-58.
31. Ouf SA, Moussa TA, Abd-Elmegeed AM, Eltahlawy SR. Anti-fungal potential of ozone against some dermatophytes. *Braz J Microbiol*. 2016;47(3):697-702.
32. Ozyildiz F, Karagonlu S, Basal G, Uzel A, Bayraktar O. Micro-encapsulation of ozonated red pepper seed oil with antimicrobial activity and application to nonwoven fabric. *Lett Appl Microbiol*. 2013;56(3):168-79.
33. Patel PV, Kumar V, Kumar S, Gd V, Patel A. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *J Investig Clin Dent*. 2011;2(4):248-58.
34. Zanardi I, Burgassi S, Paccagnini E, Gentile M, Bocci V, Travagli V. What is the best strategy for enhancing the effects of topically applied ozonated oils in cutaneous infections? *Biomed Res Int*. 2013;2013:702949.
35. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol*. 2018;56:235-41.

36. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006;37(4):425-35.
37. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. Oral Oncol. 2011;47(3):185-90.
38. Valacchi G, Zanardi I, Sticozzi C, Bocci V, Travagli V. Emerging topics in cutaneous wound repair. Ann N Y Acad Sci. 2012;1259:136-44.
39. Moureu S, Violleau F, Ali Haimoud-Lekhal D, Calmon A. Ozonation of sunflower oils: impact of experimental conditions on the composition and the antibacterial activity of ozonized oils. Chem Phys Lipids. 2015;186:79-85.
40. Díaz Gómez MF, Ledea Lozano OE, Gómez Regüerferio M, Garcés Mancheño R, Alaiz Barragán MS, Martínez Force E. Estudio comparativo de la ozonización de aceites de girasol modificados genéticamente y sin modificar %J Química Nova. 2009;32:2467-72.
41. Menendez S, Falcon L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON(R) in patients suffering from onychomycosis. Mycoses. 2011;54(5):e272-7.
42. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Med Res Rev. 2009;29(4):646-82.
43. Campanati A, De Blasio S, Giuliano A, Ganzetti G, Giuliodori K, Pecora T, et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. Burns. 2013;39(6):1178-83.
44. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. Toxicol Appl Pharmacol. 2006;216(3):493-504.
45. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? J Appl Microbiol. 2009;106(5):1715-21.

46. Lu J, Guo M, Ligui H, Wu K, Xiang Y, Huang J, et al. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(2):147-51.
47. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:610418.
48. Mutluoglu M, Karabacak E, Karagoz H, Uzun G, Ay H. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. *N Am J Med Sci*. 2012;4(11):615-6.
49. Aerts O, Leysen J, Horst N, Lambert J, Goossens A. Contact dermatitis caused by pharmaceutical ointments containing 'ozonated' olive oil. *Contact Dermatitis*. 2016;75(2):123-6.
50. Valacchi G, Zanardi I, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Sticozzi C, et al. Ozonated oils as functional dermatological matrices: effects on the wound healing process using SKH1 mice. *Int J Pharm*. 2013;458(1):65-73.
51. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1096-100.
52. Menendez S, Falcon L, Simon D, Landa NJM. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. 2002;45(7-8):329-32.
53. Falcón Lincheta L, Daniel Simón R, Menéndez Cepero S, Landa Díaz N, Moya Duque S. Solución para la epidermofitosis de los pies en integrantes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias *J Revista Cubana de Medicina Militar*. 2000;29:98-102.
54. Ley General de Salud (2007). Extraído el 15 de Octubre de 2007. Disponible:<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>
55. Heidrich D, Garcia MR, Stopiglia CD *et al.*, Dermatophytoses: a 16-year retrospective study in a metropolitan area in southern Brazil, *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(8): 865-71.
56. Jiménez-Olvera, HD, et al. "Tinea pedis y otras infecciones podales: datos clínicos y microbiológicos en 140 casos." *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2017; 15 (3): 156-161.

Anexos

Anexo 1

Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica

Título del protocolo: **EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO DE TIÑA DEL PIE CON KETOCONAZOL CREMA 2% VS ACEITE DE OLIVA OZONIZADO**

Investigador principal: Rosalba Muñoz Muñoz

Sede donde se realizará el estudio: Servicio Dermatología y Micología del Hospital Civil de Culiacán.

Nombre del paciente: _____

A usted se le esta invitando a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, deberá conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayuda a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se entregará una copia firmada y fechada.

1. Justificación de estudio

La tiña de los pies, es una enfermedad causada por dermatofitos, los cuales tienen afinidad por la queratina. Esta enfermedad contagiosa causa eritema (piel roja) y descamación de los pies. Al recibir el tratamiento adecuado esta enfermedad revierte fácilmente.

2. Objetivo del estudio:

A usted se le esta invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos comparar la eficacia de la administración de antifúngicos tópicos en la piel de los pies afectados.

3. Beneficios del estudio

Con los resultados de este estudio se podrá determinar cual es el tratamiento que produce una mejora de los signos y síntomas de la tiña del pie y el tiempo en el que se obtiene la cura de la enfermedad.

Anteriormente se han realizado muchos estudios que han analizado varios agentes antifúngicos comparados con el aceite de oliva ozonizado, pero no hay consenso sobre el de mayor efectividad y muchas clases han sido utilizadas con tasas de éxito variables. Con este estudio conocerá de manera clara que tipo de tratamiento recibirá y si usted presenta curación de la enfermedad y el grado y tiempo de mejoría. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido sobre el tratamiento en tiña de los pies

5. Procedimientos del estudio

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se tomará muestra de la piel afectada de los pies para examen directo y cultivo y se le asignara un tipo tratamiento de acuerdo a una lista de grupos ya establecida:

Grupo de tratamiento 1: a) En caso de tiña del pie se indicará aplicación de ketoconazol en crema al 2%, en la piel afectada de los pies, por la mañana y por la noche, por 4 semanas.

Grupo de tratamiento 2: a) En caso de tiña del pie se indicará aplicación de aceite de oliva ozonizado a una concentración de 1000 mEq/L en la piel afectada de los pies, por la mañana y por la noche, por 4 semanas.

Al terminar el tratamiento se reevaluará al paciente haciendo énfasis en la sintomatología y la exploración física para comparar si hubo mejora y el grado de

ésta.

6. Riesgos asociados con el estudio

Este estudio consta de las siguientes fases:

- La primera implica la confirmación del diagnóstico mediante historia clínica y exploración física.
- Posteriormente se asignará a un grupo de tratamiento. Con los tratamientos tópicos son en general muy seguros, en el caso del ketoconazol es un producto no sensibilizante y generalmente no produce picazón o irritación al contacto con la piel intacta o lesionada aunque se han informado pocos casos de hipersensibilidad y algunos de irritación leve. En el caso del aceite de oliva ozonizado generalmente no produce reacciones adversas, se han reportado casos de dermatitis por contacto que se manifiesta en forma de piel roja e irritación leve.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiere otro tipo de atención, ésta se le brindará.

7. Aclaraciones

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee pudiendo informar o no las razones de su decisión la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación
- Los gastos implicados serán los correspondientes a los estudios necesarios, al procedimiento y al medicamento que se requiera.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si

así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

8. Carta de consentimiento informado

Yo, _____ he
leído

y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1

Testigo 2

Esta parte debe ser completada por el investigador:

He explicado al Sr (a)._____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha