Rev. CENIC Cienc. Biol.; Vol. 56. (publicación continua). 226-237. Año.2025. e-ISSN: 2221-2450.

ARTICULO DE INVESTIGACIÓN

# COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL OLEOVET CON TERBINEFINA COMO TRATAMIENTO DE LA TRICOFITOSIS EN TERNEROS

## COMPARATIVE EFECTIVENESS OF OLEOVET AND TERBINAFINE AS CALVES TRICHOPHYTOSIS TREAMENT

**Trabajo presentado en 17 Congreso Científico Internacional CNIC 2025**
**8VO SIMPOSIO INTERNACIONAL DE APLICACIONES DEL OZONO**

**Rosa Rómulo Pérez** [a,*](0000-0002-6518-7705)
**Zullyt Zamora Rodríguez**[a] **(0000-0002-9387-3761)**
**Roxana Gómez Zaldívar**[a] **(0000-0002-8388-4571)**
**Alian Hernández González**[a] **(000-0001-5308-0081)**
**Dania Hakim**[a] **(0000-0001-9106-9502)**
**Gabriela Guerra**[a] **(0000-0002-1695-690X)**
**Lidia Asela Fernández**[a] **(0000-0002-1043-5505)**
**Rosario Esperanza Velar Martínez**[b] **(0000-0001-9507-0578)**
**María Teresa Illnait Zaragozí**[b] **(0000-0002-8929-6172)**
**Carlos Manuel Fernández Andreu**[b] **(0000-0002-2306-0001)**
**Antonio Martínez**[b] **(0000-0002-3483-2601)**
**Yenife Zamora Guerra**[b] **(0009-0008-5042-8407)**

[a] **Centro Nacional de Investigaciones Científicas.**
[b] **Instituto de medicina tropical Pedro Kouri.**

[a,*] rosa.romulo@cnic.cu

Recibido: 19 de octubre de 2025; Aceptado: 12 de diciembre de 2025;

## RESUMEN

La tricofitosis es un problema dermatológico que afecta negativamente a los animales de producción. En Cuba existen escasos recursos para el control de dicha infección zoonótica. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del OleoVET con la terbinefina como tratamientos de las tricofitosis del ternero. El estudio se realizó, durante el periodo de Mayo – Julio del 2022. Los terneros con tricofitosis se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo control tratado con aceite de girasol (AG), y otros tres grupos tratados con OleoVET, Alto índice de peróxido (HPI, siglas en ingles) y crema de terbinefina 2%, con 10 animales cada uno y un grupo de otros 10 animales aparentemente. Los productos se aplicaron tópicamente cada 24 h hasta completar los 15 días consecutivos en las zonas lesionadas. Se analizaron las variables primarias de eficacia como la escala de signos clínicos (ESC), análisis micológico de la muestra de raspado de piel a los tiempos 0, 7 y 15 días, mientras que como variables se seguridad, se realizó la bioquímica sanguínea y hematología. Como resultados, demostraron que tanto el OleoVET como el HPI redujeron significativamente la ESC en correspondencia con la negativización de los cultivos de *Trichophyton verrucosum*. Ambos productos OleoVET y HPI evidenciaron eficacia similar y ambos obtuvieron mejor efectividad que la terbinafina, como tratamiento de la tricofitosis bovina.

**Palabras clave:** Dermatofitosis, tricofitosis, Trichophyton verrucosum, AGO, OleoVET, HPI, Terbinafina.

## ABSTRACT

Trichophytosis is a dermatological problem that negatively affects farm animals. In Cuba, there are limited resources for controlling this zoonotic infection. The objective of this study was to compare the efficacy of OleoVET with terbinafine as treatments for trichophytosis in calves. The study was conducted during the period from May to July 2022. Calves with trichophytosis were randomly divided into four groups: a control group treated with sunflower oil (SO), and three other groups treated with OleoVET, high peroxide index (HPI), and 2% terbinafine cream, with 10 animals each, and a group of 10 apparently healthy animals. The products were applied topically every 24 hours for 15 consecutive days to the affected areas. The primary efficacy variables analyzed were the clinical signs scale (CSS) and mycological analysis of skin scrapings at 0, 7, and 15 days, while blood biochemistry and hematology were analyzed as safety variables. The results showed that both OleoVET and HPI significantly reduced the CSS in correspondence with the negativization of *Trichophyton verrucosum* cultures. Both OleoVET and HPI demonstrated similar efficacy and both got better effectiveness than terbinafine as treatments for bovine trichophytosis.

**Keywords:** Dermatophytosis, trichophytosis, Trichophytum verrucosum, OSO, OleoVET, HPI, Terbinafine.

## INTRODUCCIÓN

La tricofitosis bovina (tiña de los bovinos) es causada por el dermatofito zoofílico *Trichophyton verrucosum y* es una enfermedad infecciosa difundida mundialmente en el ganado (Neji et al, 2016). Otras especies de dermatofitos como el *Trichophyton mentagrophytes y Trichophyton equinum* entre otras especies de *Trichophyton* han sido aislados de lesiones micóticas esporádicamente ((Darmstadt & Lane, 1998).

Este hongo queratinolítico invade la piel, el pelo y las uñas de su hospedero principal que es el Ganado bovino, también infecta al humano y menos comúnmente otras especies de animales (Shokri & Khosravi, 2016). En el ganado, esta enfermedad está asociada con lesiones en la piel, que se caracterizan por placas de forma circular, de color blanco grisáceo, secas y bien delimitadas, que se localizan en la cabeza y cuello, y en ocasiones en miembros posteriores, anteriores y región escrotal (Rodríguez, et al, 2002). Estas lesiones pruriginosas, ocasionan el deterioro del desarrollo de los animales jóvenes y reducen la producción de leche que conduce a pérdidas económicas sustanciales **(**Papini, *et al,* 2009).

El *T. verrucosum posee un tiempo de incubación de* 60 días, por tanto, el tiempo de invasión de la piel del animal y de presentación de la enfermedad se considera prolongada es prolongada (Al-Janabi et al, 2016). Por lo que, la identificación y diferenciación de estos dermatofitos es crucial para la selección de la terapia anti fúngica correcta (Ahmadi *et al,* 2015).

Existen factores predisponentes que, favorecen el desarrollo y presentación de la enfermedad, como el estado nutricional del animal, el incremento de la humedad ambiental, la ventilación insuficiente, la falta de medidas higiénicos- sanitarias de las naves de estabulación donde se encuentran los animales, entre otros, como la edad. (Hoerlin, 1963). La mayor incidencia de la enfermedad ha sido observada en terneros jóvenes, en parte por la insuficiente madure del sistema inmune y por el pH de la piel de los terneros (6,5), debido al bajo contenido de ácidos en el cebo). El valor del pH de la piel en ganado adulto fluctúa alrededor de 4.0. (Rybinikar et al, 1991; Wabacha et al, 1998; Tarradas *et al*, 2009).

La dermatofitosis se considera la zoonosis más importante del norte y centro europeo, de aquí la especial atención que se le considera mundialmente, para su control (Seebacher,2000; García & Blanco, 2000).

Un estudio realizado en México reveló una incidencia de la enfermedad del 9,7% causada por *T. verrucosum*, donde el 12, 5 % era en bovinos jóvenes (García *et al*, 2012). En otros países como Jordania, se reportan prevalencias de 69,01 % en terneros (Al–Ani, et al, 2002), mientras que en Irán se anunciaron el 85 % de *Trichophyton verrucosum* en la piel del ganado bovino ((Khosravi & Mahmoudi, 2003). En Cuba, se han notificado prevalencias momentáneas oscilantes entre el 5,3-65 % en los bovinos (Peraza & Roudenko, 1976). Otros estudios revelan la afectación del 11, 8 % de una masa bovina analizada en Cuba (Antúnez et al, 2012) [22] En la región norte de Minas Gerais, Brasil se reportó en la masa ganadera en estudio que el 70 % de los aislamientos fue de *Trichophyton spp* y el 44 % de *T. verrucosum*. (Duarte et al, 2013). En china, región de Ningxia, se reportó una prevalencia del 15.35% de ganado infectado por dermatofitos (Guo et al. 2020).

El uso de tratamientos farmacológicas, reportan el uso de anti fúngicos como la Griseofulvina, mezclado en el alimento, durante cuatro semanas (Batard, 1975). De forma exitosa, se reportó la mezcla de tiabendazol por vía tópica (Gabal, 1986) y la acriflavina (Ramírez et al, 2001). En cuanto al uso de productos naturales para el control de la tricoficotisis se destacan el uso de propóleos y el Whitfield, usados por separado o en combinación, también han tenido éxito en el control de la tricofitosis (Cam *et al,* 2009). Se recomendó el uso del cieno de acetileno en forma de pasta compuesta a partir de cenizas de carburo, (residual industrial) en lesiones de tricofitosis en terneros, con una efectividad del 90,5 % (Hernández *et al,* 2011).

El Aceite de girasol ozonizado (AGO), llamado comercialmente como OleoVET para uso veterinario es un medicamento cubano, producido a partir de la ozonización parcial del aceite de girasol, según un procedimiento desarrollado en el CNIC **(**Molerio *et al,* 2003)**.** El AGO u OleoVET, es un producto que posee actividad antifúngica in vitro frente a diferentes especies de dermatofitos (Guerrer et al, 2012; Cordero et al, 2023). Su primer registro en Cuba para uso Veterinario es como plaguicida en el control de la sarna demodésica canina con número de registro 045/23 otorgado por Sanidad Vegetal, MINAG. La **p**rimera evidencia, de la efectividad del AGO como tratamiento de la tricofitosis en terneros, fue reportada por Camp *et al* en 1995. Sin embargo, recientemente se confirmó tanto de la seguridad como la eficacia del tratamiento con OleoVET, en comparación con el ketoconazol, como tratamiento de la tricofitosis en terneros (Rómulo et al, 2022), dichos resultados, mostraron la no efectividad de la crema de ketoconazol por lo que consideramos racional, realizar un segundo ensayo clínico fase II con el objetivo de comparar la efectividad de OleoVET y el HPI con la terbinafina 2% en terneros positivos a la tricofitosis.

## MATERIALES Y METODOS

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico fase I/II controlado.

**Animales:** Se incluyeron en el estudio animales de cruzamientos en la categoría ternero, de entre 3 y 10 meses de edad, ambos sexos, con peso corporal entre 45 y 90 kg, con diagnóstico clínico y microbiológico de tricofitosis (lesiones redondeadas de aspecto escamoso y de coloración grisácea), pertenecientes a la recría 907 de la Empresa Pecuaria Genética "Niña Bonita", por ser la especie comúnmente afectada por la tricofitosis. Los animales seleccionados para el estudio, se separaron del resto y se les realizó un examen clínico general, incluyendo análisis hematológico, química sanguínea de rutina y parasitológico en heces fecales, estos permanecieron durante todo el estudio en su nave de forma estabulada durante todo el estudio bajo condiciones de observación controlada, con alimentación a base de heno, forraje y pienso, con acceso libre al agua. La atención zootécnica y veterinaria fue permanente.

### Descripción de los grupos experimentales y niveles de dosis

Los animales (48) con diagnóstico clínico de lesiones dermatofíticas fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de tratamiento de 12 animales cada uno (ambos sexos), muestras que se seleccionaron 10 animales aparentemente sanos. El grupo A (Control Placebo (AG)), Grupo B (tratado con OleoVET), Grupo C, tratado con HPI y grupo D, tratado con crema de terbinafina 2%. Cada grupo de tratamiento fue dividido en dos subgrupos; subgrupo 1 (7 días de tratamiento) y el subgrupo 2 (14 días de tratamiento).

### Método de administración de los productos

Las sustancias en ensayo se administraron tópicamente en las zonas lesionadas, aplicando una capa fina, suficiente que cubra toda la lesión. Esta es la forma normalmente utilizada para administrar estas sustancias de uso tópico en animales. La frecuencia de aplicación fue de 24 h, durante 7 (Subg.1) y 14 (Subg.2) días. La aplicación de los productos se realizó en los horarios entre las 9:00 am y las 11:00 am.

### Variable primaria de eficacia

**Evaluación clínica:** La evolución del aspecto de las lesiones como la presencia de placas grisáceas, costras, resequedad y alopecia al inicio, a los 7 días y a los 15 días. Cada uno de los signos, fueron clasificados mediante un puntaje según su intensidad de forma ascendente de cero a tres, donde 0 es ausencia de lesión, 1: lesión leve, 2: moderada y 3: severa, lo que permitió valorar el grado de daño o recuperación de las lesiones. La recuperación o no de las lesiones se obtuvo mediante la calificación de las siete variables clínicas.

**Análisis micológico:** Se tomaron muestras de las zonas lesionadas, mediante el raspado del borde de la lesión, utilizando un escalpelo. El contenido de raspado, se vertió en una placa Petri estéril conteniendo una disolución hidróxido de potasio (KOH) al 10- 20 %. Las muestras se trasladaron hacia el laboratorio de micología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" y se determinó mediante examen microscópico directo con KOH y Calcoflúor, por observación a través del microscopio de fluorescencia de luz alógena, y usando lente de 40x, la parasitación del pelo, con las hifas características de los dermatofitos.

Posteriormente, las muestras fueron sembradas en agar Sabouraud cloranfenicol (SCL) y cicloheximida (SCC) y la resiembra de la colonia en Sabouraud suplementado con antibiótico y tiamina 200.0 µg e Inositol en concentraciones de 0.50 mg. Finalmente se realizó la siembra en medio de cultivo específico de dermatofitos (Dermatofhytum Test Medium (DTM)), según especificaciones para la identificación del *Trichophytum verrucosum*, las que fueron incubadas durante 21 días a 37°C, hasta su crecimiento e identificación (Forbes et al 2002). La identificación de los dermatofitos en medio DTM, se realizó mediante la observación del cambio de color del agar de amarillo a rojo. El medio DTM facilita el diagnóstico más rápido, permitiendo instauración de un tratamiento apropiado en 4-6 días. El análisis microbiológico de las muestras de raspado de piel se realizó al inicio y a los 7 días posteriores de culminar la última aplicación de los tratamientos, para cada uno de los subgrupos correspondientes en estudio.

### Variables de seguridad

### Reacciones adversas

Fueron registradas cualquier cambio significativo que se clasificaran como reacción adversa causada por los productos en estudio aplicados, como eritema, edema, descamación/erosiones y cambios de pigmentación. A cada signo se le atribuyo un puntaje ascendente de cero a tres, donde 0 fue ausencia de lesión, 1: lesión leve, 2: moderada y 3: severa, lo que permitió valorar del grado de daño ocasionado por el producto evaluado. Como sumatoria de las

cuatro variables clínicas, la escala permitirá calificar entre 0 y 12 puntos a los animales que presenten la mínima y máxima gravedad, respectivamente (Thomson et al, 2011).

### Exámenes sanguíneos

Previo ayuno, a los animales seleccionados para el estudio, se les extrajo 10 ml de sangre de la vena yugular. La sangre fue vertida en un tubo de 3 ml estéril con tapa conteniendo EDTA, para estudio hematológico y el resto de la sangre se vertió en tubos de vidrio de 7 ml para la obtención de suero para estudio de bioquímica sanguínea. Ambas muestras se trasladaron hacia el CENPALAB donde se realizaron los análisis pertinentes. Esto análisis fueron realizados al inicio y al finalizar el estudio.

### Análisis Estadístico

Todos los resultados fueron tabulados en una tabla en Excel y posteriormente procesados estadísticamente utilizando el programa estadístico Graph Pad Prims versión 5. La variable signos clínicos, peso de los animales, hematología y bioquímica sanguínea se analizaron mediante el ensayo de comparaciones múltiples de Dunn´s, previo ensayo de Kruskal -Wallis. El análisis micológico directo, se realizó el análisis de la tabla de contingencia, aplicando el ensayo de Fisher.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Los datos demográficos en cuanto a la edad, sexo y peso de los animales se describen de forma general, las tablas no se muestran. El número y porcentaje de animales incluidos en el estudio por rango de edades, donde mayoritariamente para cada uno de los grupos de animales enfermos entre el 60 y el 83%, se encontraban entre los rangos de 2 a 4 meses y de 8 a 10 meses de edad, se reportan entre el 8 y el 25 %. Lo que sugiere una distribución homogénea por grupo en cuanto a la edad de los animales. La distribución por sexo, cumplió con una distribución del 50 % para hembras y machos para los grupos tratados con excepción del grupo placebo (AG) que tuvo una distribución de 58 % de hembras y 41, 6% machos. En general se evidenció una distribución aleatoriamente homogénea. El peso de los animales incorporados en el estudio, estuvo entre 40 y 90 kg. Donde el mayor porcentaje de los animales distribuidos por grupos se encontraba en el rango de 50 a 70 kg.

**Tabla 1.** Influencia de los tratamientos sobre la escala de signos clínicos (ESC) de lesiones de tricofitosis en teneros

| Grupos | T0 (Med ± EEM) | 7d (Med ± EEM) | 14 días (Med ± EEM) |
|---|---|---|---|
| Control (AG) | 11,33 ± 0.45 | 10,67 ± 0,67 [a] | 8,17 ± 1,47 [a] |
| OleoVET | 11,33 ± 0,45 | 6,50 ± 1,02[***b] | 3,67 ± 1,50 [*** b] |
| HPI | 11,64± 0,20 | 5,67 ± 1,67[** b] | 4,80± 1,50[*** b] |
| Terbinafina | 11,33 ± 0,45 | 6,17± 1,97[** b] | 4,17 ± 1,38[***b] |

*Las escalas de signos clínicos se expresaron como las medias ± error estándar de la media (EEM) para cada uno de los grupos y tiempos de evaluación (T0: tiempo inicial, 7 días: 7 días de tratamiento y 15 días: 15 días de tratamiento). Se realizaron comparaciones entre grupos en los tiempos de evolución (letras diferentes: diferencias significativas para p<0,05). La comparación para cada uno de los grupos entre los tiempos **p<0,05 y ***p<0,001. Los análisis se realizaron mediante el ensayo no paramétrico de la U de Mann Whitney.*

Los resultados de respuesta de ESC, según la clasificación evolutiva de las lesiones, para cada grupo de tratamiento son expresados en la tabla 1. Se observó que el grupo de animales tratados con sustancia placebo aceite de girasol (AG), no revirtió la escala de signos clínicos, durante la evaluación a los 7 días de tratamiento ni a los 14 días de tratamiento, confirmando la no influencia de la sustancia placebo en la respuesta clínica de la infestación por tricofitosis. Los grupos de animales tratados con OleoVET y HPI, evidencian una reducción significativa a los 7 días de tratamiento al igual que a los 14 días, sin diferencias significativas entre estos. De igual forma la terbinafina tuvo un comportamiento similar a los productos en estudio, sin diferencias significativas entre ellos. Resultados que demuestran que la efectividad clínica del OleoVET y el HPI son similares a la de la de la terbinafina al 1 %, como fármaco de referencia para el control de la tricofitosis en terneros.

Dichos resultados clínicos, se confirman con los reportados en las imágenes que muestran el aspecto clínico de las lesiones antes de iniciar los tratamientos con cada una de las sustancias y al finalizar con cortes de evaluación a los 7 días de tratamiento y los 14 días de tratamientos (figuras 1-4).



*Fig. 1A: Ternero con lesiones de tricofitosis en la cara, cuello y orejas. Antes de iniciar los tratamientos con sustancia placebo. Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig.1 B: Ternero con lesiones, después de 7 días de tratameinto con sustancia placebo AG (aceite de girasol), Sin cambios significativos. Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig.1 C: Ternero al inicio del tratamiento. Flecha roja, señala zona de la lesión inicial.*



*Fig. 1 D: después de 14 días de tratamiento con AG. Se observa la pérdida de las costras grisáceas características de las lesiones tricofíticas. Flecha roja, señala zona de la lesión.*

Los resultados microbiológicos obtenidos mediante el examen directo (observación de hifas características de la especie trichophytum) de las muestras de raspado de piel de los animales, de cada uno de los grupos en estudio se evidencian en la tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de Examen directo de muestras de raspado de piel para la identificación de Trichophytum para cada uno de los grupos tratados con AG, OleoVET, HPI y Terbinafina

| Grupos | T0 Posit/Negt (%) | Sub. 7 días Posit/Negt (%) | p | Subg. 14 días Posit/Negt (%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Sano | 0/100 | 0/100 | | 0/100 | |
| AG | 100/0 | 50/50 | | 50/50 | |
| OleoVET | 100/0 [a] | 25/80 [b] | | 0/100 [c] | |
| HPI | 100/0 [a] | 11/88 [b] | 0,026 * | 0/100 [c] | 0,0001 *** |
| Terbinafina | 100/0 [a] | 100/0 [a] | | 80/25 [b] | |

*Los datos se expresan como el porcentaje de muestras negativas y positivas al examen directo conclusivo, después del análisis de tres pruebas (KOH, Calcofluor y parasitación del pelo). Los exámenes fueron realizados, en las muestras al inicio (t0), pasados 7 días después de los primeros siete días de tratamiento y 7 días después de los 14 días de tratamiento. Letras diferentes comparaciones dentro del mismo grupo T0 vs 7 d y vs 14d. Comparaciones entre grupos para cada tiempo de evaluación (*** p < 0,001). Se utilizó el ensayo de Fisher*

El análisis inicial demuestra que el 100 % de los animales incluidos en el estudio se encontraban, infectados por trichophytum, como causante principal de la tricofitosis bovina (tabla 3). El grupo de animales tratado con AG (sustancia placebo), evidencia que el 50 % de los animales, fueron negativos al examen directo, tanto en el subgrupo tratado durante 7 días como en el que se extendió el tratamiento hasta los 14 días. Sin embargo, cuando vamos al cultivo final para de la muestra en el medio enriquecido para dermatofitos, se evidenció que a los 7 días crecieron dermatofitos en el 80 % de los animales y que, a los 14 días de tratamiento, el 100 % de los animales estaban aún positivos al crecimiento de *trichophytum verrucosum*. Resultado que se encuentra en correspondencia con lo mostrado en el análisis de la escala de signos clínicos (tabla 1) y las imágenes de los animales tratados con AG (fig 1 B y D) donde en ambos casos aún se observan las costras de color grisáceo de las zonas lesionadas. Resultados que coinciden con los descritos por Rómulo et al 2022.

**Tabla 3.** Porcentaje de muestras positivas y negativas al cultivo de dermatofitos para cada uno de los tiempos de evaluación

| Grupos | T0 Posit/Negt (%) | Subg. 7 días Posit/Negt (%) | Subg. 14 días Posit/Negt (%) | Porcentaje dermatofitos identificados |
|---|---|---|---|---|
| AG | 100/0 | 80/25 | 100/0 | 80 % *T. verrucosum*, 10 % *T. mentagrofhytes* |
| OleoVET | 100/0 a | 0/100 *** | 0/100 *** | 90 % *T verrucosum*, 10 % Asp. niger |
| HPI | 100/0 a | 11/80 *** | 0/100 *** | 78% *T verrucosum*, 7 % *T. mentagrophytes*, 14% *aspergilus* |
| Terbinafina | 100/0 | 80/25 | 100/0 | 100 % *T. verrucosum* |

*DMT (Dermatophytum test médium), de las muestras de raspado de piel de los terneros a los diferentes tiempos de evaluación. El porcentaje de cada uno de los dermatofitos identificados, se incluye de forma descriptiva. Las comparaciones de los grupos de tratamientos con respecto al control placebo (AG), para cada uno de los tiempos 7d y 14 d (*** p <0,001). Se utilizó el ensayo de Fisher.*

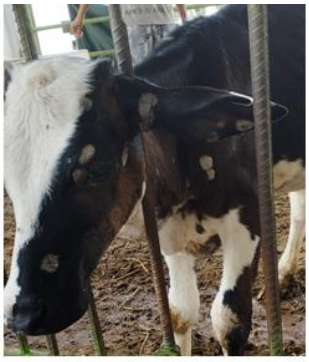


*Fig. 2.A: Ternero con lesiones de tricofitosis en la cara, cuello y orejas. Antes de iniciar los tratamientos con OleoVET.*



*Fig. 2 B: Ternero con lesiones, después de 7 días de tratameinto con OleoVET, se observa la reduccion de las costras grisaceas.*



*Fig.2 C: Ternero al inicio del tratamiento. Circulo roja, señala zona de las lesiones.*



*Fig. 2 D: después de 14 días de tratamiento con OleoVET. Se observa la pérdida de las costras grisáceas características de las lesiones tricofíticas| Circulo roja, señala zona de la recuperacion de la zona lesionada.*

El grupo de animales tratados con OleoVET y HPI, a los 7 días de tratamiento alcanzaron la negativización en el examen directo del 80 y el 88 % de los animales, respectivamente, con diferencias significativas entre ellos, lo cual demuestra hasta este momento la potencia del HPI con respecto al OleoVET. Sin embargo, cuando ambos tratamientos se extendieron hasta los 14 días, se reportó el 100 % de negativización en el examen directo, sin

diferencias significativas entre ellos. Dichos resultados, fueron sostenidos en el ensayo de cultivos, en los que igualmente el 100 % de las muestras no evidenciaron crecimiento de la especie *trichophytum verrucosum, ni* otro similar dermatofito. Dichos resultados, son sustentados también mediante, reducción significativa de la escala de signos clínicos y las evidencia mediante las Fig 2 CD y Fig CD. En este resultado se confirma de forma in vivo las potencialidades el OleoVET como antifúngico frente a dermatofitos del género *trichofhytum*, tal como se ha demostrado en estudios clínicos anteriores en bovinos (Camp, et al 1995 y Rómulo et al 2022) y en otras especies como en conejos (Zamora et al, 2007).

La terbinafina a diferencia de los tratamientos con OleoVET y HPI, no logró porcentajes de negativización tanto en el examen directo como en los cultivos de tricofitosis significativos con respecto al AG, pues solo el 25 % de los animales resultaron negativos en el examen directo a los 14 días de tratamiento. Sin embargo, al finalizar en el examen de los cultivos el 100 % resultó positivo. Lo que confirmó la no efectividad del producto frente a la tricofitosis del ternero.



*Fig. 3 A: Ternero con lesiones de tricofitosis en la cara, cuello y orejas. Antes de iniciar los tratamientos con AIP.*



*Fig. 3 B: Aspecto de las lesiones del mismo ternero, después de 7 días de tratamiento con AIP, se observa la reducción de las costras grisáceas. Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig.3 C: Ternero al inicio del tratamiento. Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig. 3 D: Después de 14 días de tratamiento con HPI. se observa la desaparición de las costras grisáceas de las lesiones. Flecha roja, señala zona de la lesión.*

En general los resultados confirman, lo demostrado en un ensayo clínico anterior, en el que se demostró la efectividad del OleoVET y el HPI en comparación con la crema de ketoconazol (Rómulo et al, 2022). A diferencia del ensayo anterior en este, se incluyó en el diseño, realizar la toma de muestra, tanto para examen directo como para los cultivos, 7 días después de la última aplicación del producto en estudio, lo cual no influyó en el resultado final. Por otra parte, se utilizó la terbinafina como fármaco de referencia, considerando que es uno de los más efectivos en la actualidad, con menor resistencia reportada frente a los dermatofitos. Sin embargo, se demostró, la no efectividad del producto, a pesar de que clínicamente, demostró la reducción en la escala de signos clínica.

La efectividad OleoVET y HPI fueron similares entre sí, y superiores a la de la terbinafina. No se evidenciaron reacciones adversas para ninguno de los productos ensayados incluyendo el fármaco de referencia.



*Fig. 4. A: Ternero con lesiones de tricofitosis en la cara, cuello y orejas. Antes de iniciar los tratamientos con Terbinafina/ Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig. 4.B: Ternero con lesiones, después de 7 días de tratameinto con terbinafina. Se observa la reducción de las costras grisáceas. Flecha roja, señala zona de la lesión.*



*Fig. 4.C: Ternero al inicio del tratamiento.*



*Fig. 4.D: después de 14 días de tratamiento con crema de Terbinafina. Se observa la desaparición de las costras grisáceas, caracteristicas de la tricofitosis.*

El análisis de seguridad de los productos evaluados, según los indicadores hematológicos, se describe, tal como se conoce que la hemoglobina (Hb) es una proteína globular, que está presente en altas concentraciones en los glóbulos rojos y se encarga del transporte de O2 del aparato respiratorio hacia los tejidos periféricos; y del transporte de dióxido de carbono (CO2) y protones de hidrógeno (H+) de los tejidos periféricos hasta los pulmones para ser excretados (Murrell y Cadman, 2021). Según, Klinkon y Ježek (2012) el valor normal de la hemoglobina oscila entre 9,45 g/dl y 10,37 g/dl, por lo que en la siguiente tabla 4, se puede observar que la Hb está baja en los cinco grupos al inicio del experimento, sin cambios significativos al finalizar el estudio. Constatando que este indicador responde a una deficiencia nutricional producto de una ingesta de alimentos de baja calidad, déficit en nutrientes y un contenido mineral no balanceado (Fernández, 2022).

**Tabla 4.** Acción del OleoVET, AIP y terbinafina sobre indicadores hematológicos en terneros con tricofitosis.

| **Grupos** | **Hb g/L (g/L)** | | **Eritrocitos ($10^6$/mm$^3$)** | | **Hematocrito (g/L)** | | **Leucocitos ($10^3$ /mm$^3$)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Inicial** | **Final** | **Inicial** | **Final** | **Inicial** | **Final** | **Inicial** | **Final** |
| Control | 7.7 ± 0.50 | 7.6 ± 0.54 | 8.0 ± 0.67 | 8.2 ± 0.70 | 26 ± 1.8 | 27 ± 1.9 | 11 ± 0.91 | 10 ± 0.47 |
| AG | 7.1 ± 0.63 | 7.1 ± 0.55 | 6.9 ± 0.89 | 6.7 ± 0.71 | 25 ± 2.5 | 24 ± 2.4 | 11 ± 0.74 | 10 ± 0.67 |
| OleoVET | 7.8 ± 0.38 | 7.7 ± 0.29 | 8.0 ± 0.56 | 7.9 ± 0.45 | 28 ± 1.5 | 27 ± 1.1 | 9.1 ± 1.1 | 9.4 ± 0.89 |
| AIP | 7.1 ± 0.33 | 7.8 ± 0.14 | 6.9 ± 0.53 | 8.3 ± 0.25 | 24 ± 1.2 | 28 ± 0.49 | 9.7 ± 0.74 | 8.1 ± 0.87 |
| Terbinafina | 6.3 ± 0.36 | 6.9 ± 0.27 | 6.1 ± 0.52 | 6.7 ± 0.46 | 21 ± 1.4 | 24 ± 1.1 | 8.8 ± 0.88 | 8.5 ± 1.1 |

*Los valores medios de los indicadores hematológicos se expresaron como la media ± error estándar de la media para cada uno de los grupos al inicio y final de los tratamientos. Los valores se analizaron mediante en ensayo de Dunn´s para comparaciones múltiples, previo ensayo de Kruskal –Wallis. p <0,05*

Los eritrocitos totales (ETO), o recuento total de los glóbulos rojos, se muestras en la misma tabla 4, que según Palacios y Narváez (2018), se encuentran entre los rangos fisiológicos de los terneros, sin diferencias significativas entre grupos, ni antes y después de los tratamientos.

**Tabla 5.** Comportamiento de enzimas hepáticas (ASAT y ALAT) y albumina en suero de bovinos con tricofitosis tratados con las sustancias estudiadas.

| **Grupos** | **ASAT (g/L)** | | **ALAT (g/L)** | | **Albumina (g/L)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Inicial | Final | Inicial | Final | Inicial | Final |
| Control | 96 ± 7.9 | 75 ± 7.6 | 29 ± 3.3 | 25 ± 2.4 | 31 ± 0.93 | 28 ± 0.87 |
| AG | 98 ± 7.7 | 72 ± 8.1 | 26 ± 2.7 | 22 ± 2.3 | 30 ± 0.66 | 31 ± 1 |
| OleoVET | 83 ± 9.3 | 75 ± 5 | 28 ± 3.1 | 24 ± 2.4 | 31 ± 0.84 | 31 ± 1.2 |
| AIP | 104 ± 7.5 | 87 ± 8.5 | 24 ± 1.2 | 28 ± 0.49 | 30 ± 0.72 | 30 ± 0.91 |
| Terbinafina | 89 ± 9.5 | 66 ± 4.8 | 21 ± 1.4 | 24 ± 1.1 | 31 ± 1.1 | 31 ± 1.3 |

*Los valores medios de los indicadores enzimas hepáticas y albumina, se expresaron como la media ± error estándar de la media para cada uno de los grupos al inicio y final de los tratamientos. Los valores se analizaron mediante en ensayo de Dunn´s para comparaciones múltiples, previo ensayo de Kruskal –Wallis. p <0,05*

El hematocrito es el porcentaje de volumen de sangre total que corresponde a los eritrocitos circulantes. Es un buen indicador del estado numérico eritrocitario (Rebar, 2002). Los valores descritos en la tabla para cada uno de los grupos, se encuentran ligeramente por debajo de los valores normales, según describe Palacios y Narváez (2018), quienes establecen que el valor normal aceptado para esta especie debe oscilar entre 25,17 % y 41,20 %. De acuerdo con Young y Martin (2022), las reducciones en el HTC pueden deberse a una reducción real de la cantidad de eritrocitos, como sucede en varios tipos de anemia, o a una variación porcentual debido, por ejemplo, a un exceso en la cantidad de glóbulos blancos debido a una enfermedad crónica. No siendo esta última, la causa de la reducción del HTC, pues los leucocitos, se encuentran entre los valores normales, entre 9,7-10,9 ($10^3$/$mm^3$), según Klinkon y Ježek (2012). Sin cambios significativos entre grupos ni al culminar los tratamientos evaluados.

**Tabla 6.** Efecto del OleoVET y AIP sobre indicadores de bioquímica sanguínea de función renal (CREAT, Urea y AU).

| **Grupos** | **AU (µmol/L)** | | **Urea (mmol/L)** | | **Creat (µmol/L)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Inicial** | **Final** | **Inicial** | **Final** | **Inicial** | **Final** |
| Control | 55 ± 4.2 | 47 ± 2.6 | 5.7 ± 0.34 | 2.1 ± 0.52 | 63 ± 7.2 | 60 ± 5.7 |
| AG | 59 ± 4.6 | 60 ± 2.9 | 6.3 ± 0.55 | 1.3 ± 0.15 | 70 ± 5.5 | 64 ± 4.3 |
| OleoVET | 47 ± 3.7 | 43 ± 2.0 | 6.3 ± 0.48 | 1.4 ± 0.15 | 69 ± 5.8 | 61 ± 2.6 |
| AIP | 57 ± 3.7 | 53 ± 3.5 | 4.9 ± 0.59 | 1.8 ± 0.28 | 59 ± 3.3 | 57 ± 4.5 |
| Terbinafina | 58 ± 3.9 | 56 ± 2.9 | 6.9 ± 0.55 | 1.2 ± 0.1 | 64 ± 6.6 | 68 ± 4.6 |

*Los valores medios de los indicadores de daño renal, se expresaron como la media ± error estándar de la media para cada uno de los grupos al inicio y final de los tratamientos. Los valores se analizaron mediante en ensayo de Dunn´s para comparaciones múltiples, previo ensayo de Kruskal –Wallis. p <0,05*

En este ensayo clínico, se confirmó la seguridad del OleoVET aplicado tópicamente en dosis repetida en teneros, corroborando así, los resultados que descritos la inocuidad del mismo en ensayos de toxicología tanto aguda como subaguda de dosis única y repetida sobre la toxicidad del producto en otras especies de animales (roedores y lagomorfos) (Diaz et al, 2006; Diaz et al, 2009) incluyendo evaluaciones genotóxicas y teratogénicas (Remigio et al, 1998; Rodriguez et al, 1990)

Los indicadores de bioquímica sanguínea en general (Tabla 5 y 6), refieren valores dentro de los fisiológicos reportados para la especie estudiada. No se evidenciaron cambios significativos que sugieran influencia de los productos evaluados (OleoVET, AIP e incluso la terbinafina). Resultados similares a los reportados en el ensayo anterior (Rómulo 2021). Por lo que se confirmó, la seguridad de los productos ozonizados (OleoVET) como tratamiento de elección para el control y tratamiento de la tricofitosis en terneros.

## CONCLUSIÓN

Se demostró la efectividad y la eficacia del OleoVET como producto de elección para el control de la tricofitosis del ternero, causada por las especies de *trichophytum* tanto del genero *verrucosum* como *mentagrofhytes*, incluso fue eficaz frente a las dermatofitosis causadas por aspergillus. La seguridad del producto también fue confirmada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS


Ahmadi, B., Mirhendi, H., Shidfar, M.R., Nouripour-Sisakht, S., Jalalizand, N., Geramishoar M., et al. (2015). A comparative study on morphological versus molecular identification of dermatophyte isolates. J Mycol Med, 25, 29–35

Al – Ani, F. K., Younes, F. A., Al-Rawashdeh, O. F. (2002). Ringworm Infections in Cattle and Horses in Jordan. Revista Acta vet. Brno, 71: 55– 60.

Al-Janabi, A.A.H.S., Ai-Tememi, N.N, Ai-Shammari, R.A, & Ai-Assadi, A.H.A. (2016). Suitability of hair type for dermatophytes perforation and differential diagnosis of T. mentagrophytes from T. verrucosum. Mycoses, 59, 247–252.

Antúnez, A. G., Ramírez, W., & Rodríguez, Y. (2012). Dermatofitosis bovina: su prevención y tratamiento. Revista Red Vet, 13(3).

Arslan, H., Yarim, M., Yavuz, O. and Bas, B. (2007). Positive effects of attenuated. Trichophyton verrucosumstrain administration in treatment of the bovine trichophytosis. Revue Méd. Vét, 158 (10) 509-513.

Batard, P. (1975). La griseofulvine dans le traitement et la prohylaxie de la teigne.Th. Med. Vet. Alfort, 54.

Bofill, P., Ramírez, W., Montañez, J., García, L. R., Pérez, M., et al. (2010). Dermatomicosis. En: Manual de Enfermedades Infecciosas. (T - III). Editorial Félix Varela, La Habana, Cuba, ISBN, 978-959-07-0299 – 0, 86 – 103.

Cam, Y., Koc, A., Silici, S., Günes, V., Buldu, H., Onmaz, A. and Kasapa, F. (2009). Treatment of dermatophytosis in young cattle with propolisand Whitfield's ointment. Veterinary Record, 165: 57- 58.

Camps, A.M. (1995). Oleozón como tratamiento en Dermatomicosis bovina. 1995 https://www.monografias.com/trabajos55/oleozon-en-tratamiento-bovinos/oleozon-en-tratamiento-bovinos.shtml

Cordero, M. E.H., Fernández CA., Galán, J.S.J., Perurena M.L., Martínez G. M., Velar R. M., et al. (2023). Determinación de la concentración mínima inhibitoria de lotes de OLEOZON® tópico frente a Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes y Epidermophyton floccosum. Revista Cubana de Medicina. (Ene-Mar);62(1):e3146.

Darmstadt, G. L. & Lane, A. (1998). Dermatofitosis. En: Tratado de Pediatría. Editorial Ciencias Médicas, 15a Edición. USA., Vol. III, 2365-2369.

Díaz, M., García, G., García, K., Sánchez, Y. (2009). Evaluación del efecto fototóxico del OLEOZON® Tópico. RECVET, 3, 9.

Díaz, M., García, G., García, K., Sánchez, Y., & Tillan, J. (2006). Evolución de la irritabilidad dérmica, oftálmica y el efecto sensibilizante del OLEOZON® tópico. REDVET, Vol VII, 11.

Duarte, E.R, Oliveira, N.J.F, Medeiros, A.O., Rosa C.A., Facury-Filho E.J. (2013). Yeasts isolated from beef heifers with ringworm. Arch Med Vet, 45, p.71-75.

Forbes, B.A., Sahm, D.F. & Weissfeld, A.S. (2002). Laboratory methods in basic mycology. Proceedings of Baileys and Scotts Diagnostic Microbiology, Mosby United States of America, 747-754

Gabal, M. (1986). Study on the evaluation of the use of thiabendazole in the treatment andcontrol of bovine dermatophytosis. Mycopathology, 93(3):163 - 8.

García, L., López, R., Ramírez, R., Rodríguez, L., Nevárez, M. (2012). Descripción de un brote de dermatofitosis en bovinos en el trópico mexicano. Revista Red Vet, 13 (7).

García, M.E. & Blanco, J. L. (2000). Principales enfermedades fúngicas que afectan a los animales domésticos. Dematofitosis. Rev. Iberoam. Micol, 17(1):5

Gudding, R., and Naes, B., Aamodt, O. (1991). Inmunisation against ringworm in cattle. Veterinary Record, 128:84-85.

Guerrer L.V, K. C. Cunha, M. C. L. Nogueira, C. C. Cardoso, M. M. C. N. Soares, M. T. G., Almeida. "In Vitro" Antifungal Activity Of Ozonized Sunflower Oil On Yeasts From Onychomycosis. Brazilian Journal of Microbiology: 2012; 1315-1318 ISSN 1517-8382

Guo, Y., Ge, S., Luo, H., Rehman, A., Li, Y., He, S. (2020). Occurrence of *Trichophyton verrucosum* in cattle in the Ningxia Hui autonomous region, China BMC Vet Res, 10;16:187.

Hernández, M., Brito, E., Sánchez, C., Silveira, E. (2011). El cieno de acetileno como tratamiento de la tricofitosis de los terneros. Red Vet Vol, 12 (4).

Hoerlin, A. B. (1963) Skin infectious caused by fungi-Disease of Cattle. (2da. Edición.) Inst. Cub. del Libro, La Habana, Cuba, 312- 316, 1963.

Khosravi, A., Mahmoudi, M. (2003). Dermatophytes isolated from domestic animals in Iran. Mycoses, 46 (5-6): 22–225.

Klinkon, M., & Jezek, J. (2012). Values of blood variables in calves, A Bird´s Eye View of Veterinary Medicine. Dr. Carlos C Pérez – Martin (Ed). ISSN: 978-953-51-0031-7, InTech.

Molerio, J., Menéndez, S., Ledea, O.E., Díaz, M., Díaz, W., Fernández, L. A., et al. (2003). Procedimiento para la obtención de aceites y grasas vegetales ozonizados y aplicación de estos productos con fines farmacéuticos y cosmetológicos, Patente PCT WO 03/085072 A1.

Neji, S., Trabelsi, H., Hadrich, I. et al. (2016). Molecular characterization of strains of the *Trichophyton verrucosum* complex from Tunisia. *Med Mycol*, 54: 787–793.

Palacios, T.E., Narvaez, J.A. (2018). Estudio exploratorio de valores hematologicso en terneros Holstein Frisian mestizos, durante los primeros seis meses de vida. MASCANA, 19 (1), 51-58.

Papini, R., Nardoni, S., Fanelli, A., Mancianti, F. (2009). High infection rate of *Trichophyton verrucosum* in calves from Central Italy. *Zoonoses Public Health,* 56: 59–64.

Peraza, A., & Roudenko, V. (1976). Valoración de la vacuna contra la Tricofitosis del Bovino LTF- 130 de fabricación soviética. II Cong. Cienc. Vet., La Habana, Cuba.

Ramírez, W., Antúnez, G. & Soler, Y. (2001). La tricofitosis. Su tratamiento experimental con Acriflavina al 2 %. Rev. Med. Vet. [online] (Barcelona), 18(1).

Rebar, H., A. (2002). *Manual de hematología de perros y gatos*. España: Gráfica In Multimédica, S.A. pp. 26,27,28,30. ISBN 978-84-932811-1-3.

Remigio, A., González, Y., Zamora, Z., Fonseca, G., Molerio, J. (1998). Evaluación genotóxica del OLEOZON® mediante los ensayos de micronúcleos en medula ósea y sangre periférica de ratón. Revista CNIC, 29, 3, 200-203. Rodríguez, M.D., Menéndez, S., Gómez, M. (1990). Estudio teratogénico del aceite ozonizado. Primer Congreso ibero latinoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, 31 de octubre de 1990.

Rodríguez, Y., Ramírez, W., Antúnez, G. (2002). Resultados de la aplicación de la Acriflavina en la dermatomicosis bovina. Med. Vet, 19(5):81– 85.26).

Rómulo, R.P., Zamora, Z.R., Gómez RZ., Hakim, D., Guerra G., Fernández L.A., et al., (2022). Seguridad y eficacia del OleoVET como tratamiento de la tricofitosis en terneros. Rev. CENIC Cienc. Biol.; Vol. 53. (2): 348-361. Año. 2022. e-ISSN: 2221-2450.

Rybinikar, J., Chumela, V., Vrzal, V., and Krupka, V. (1991). Inmunity in cattle vaccinated against ringworm. Mycoses, (34):433-436.

Seebacher, C. (2000). Epidemilogy, clinic and treatment of dermatomycoses caused by zoophilic dermatophytes. Mycoses, 43. Suppl. 1(4-7).

Shokri, H., Khosravi, A.R. (2016). An epidemiological study of animals dermatomycoses in Iran. *J Mycol Med,* 26: 170–177.

Tarradas, C.L., l. Luque, A., Maldonado, A. A., Huerta, B., Borge, C., and Astorga, R. (2000). Zoonosis transmitidas por animales de experimentación (I parte). Dermatofitosis. Rev. Información Veterinaria, 216. Disponible en Internet. infovet.

*Thomson, PM., Anticevic, S.C., Rodríguez, H.B. and Silva, V.V. (2011).* Actividad antifúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado ($AMO_3$) en dermatofitos. Rev. chil. Infectol, 28(6).

Wabacha, J. K., Gitau, G.K., Bebora, L.C., Bwanga, C.O., Wamuri, Z., and Mbithi, P.M. (1998). Ocurrence of dermatomycosis (ringworm) due to Trichophyton verrucosum in dairy calves and its spread to animal attendants. J. s. Afr. Vet. ASSOC, 69(4):172-173.

Young, C. & Martin, L. (2022). *Niveles de hematocrito: definición, niveles bajos, niveles altos y más* [en línea]. Medical New Today. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com> [Consulta: 17 octubre 2022].

Zamora, Z., Elsa, P.L., Moleiro, J.M., Vázquez, X.G. (2007). OLEOZON® como Tratamiento de la dermatomicosis del conejo / OLEOZON® as treatment of rabbit dermatomycosis. REDVET, VIII, No 3.

## CONTRIBUCION AUTORAL

**Rosa Onidia Rómulo-Pérez, Dania Hakim, Gabriela Guerra, Lidia Asela Fernández:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal e interpretación de los resultados, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición)

**Zullyt Zamora Rodríguez*:*** Conceptualización, interpretación y análisis formal de los resultados, escritura del manuscrito y edición.

**Roxana Gómez Zaldívar, Carlos Manuel Fernández Andreu, Yenife Zamora Guerra:** Investigación, metodología, análisis formal de los resultados.

**Rosario Esperanza Velar Martínez:** Investigación, metodología, análisis formal e interpretación de los resultados revisión crítica de la versión final y su aprobación, redacción del borrador original, redacción.

**María Teresa Illnait Zaragozí, Antonio Martínez:** Investigación, metodología, análisis formal e interpretación de los resultados

**Alian Hernández González:** Análisis formal e interpretación de los resultados.

*Los autores declaran que no existen conflicto de intereses*