

Comparación del tratamiento combinado con bifonazol a 1% más urea a 40%, monoterapia con urea a 40% y placebo en pacientes con onicomiosis

Jiménez-Faraj JE¹, Torres-Oviedo JN¹, Flores-Acosta ME¹, Castillo-Moreno CG¹, Argueta-Cruz AK¹, Portillo-Varela EC¹, Matute-Barahona IE¹, Alas-Pineda C¹, Zúñiga-Moya JC², Martínez-Herrera E³

Resumen

ANTECEDENTES: las onicomiosis son las onicopatías más comunes en el mundo. El tratamiento de las mismas sigue siendo un reto para el médico tratante.

OBJETIVO: determinar la efectividad del tratamiento combinado (bifonazol 1% más urea 40%) comparado con monoterapia tópica sola (urea 40%) y placebo.

MATERIAL Y MÉTODO: ensayo clínico con distribución al azar, controlado, doble ciego, realizado entre abril y julio de 2016, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico (examen directo de KOH a 20%) de onicomiosis. Cada paciente se asignó al azar a uno de los tres brazos de tratamiento: combinado (bifonazol 1% más urea 40%), monoterapia (urea 40%) y placebo. Se dio seguimiento al tratamiento durante seis semanas y se revaloró la enfermedad con examen directo de KOH a 20% y respuesta clínica.

RESULTADOS: se incluyeron en el estudio 60 pacientes; el grupo tratado con placebo al examen directo no mostró curación micológica (n = 0). El grupo tratado con tratamiento combinado (bifonazol 1% más urea 40%) tuvo curación micológica en 45% (n = 9). Los pacientes tratados con monoterapia (urea 40%) tuvieron curación micológica de 35% (n = 7). El 13% de los pacientes (n = 8) abandonó el estudio. En cuanto a la curación clínica, 57% (n = 34) de los pacientes tuvo buena respuesta al tratamiento respecto de la reducción de la lesión inicial de la uña en estudio (menor de 1.5 mm) y 44% (n = 23) de los pacientes respondió positivamente a la reducción del grosor inicial de la uña testigo con reducción de 0.5 mm.

CONCLUSIONES: el tratamiento combinado (bifonazol 1% más urea 40%) resultó ser más efectivo que la monoterapia (urea 40%) y el placebo, pero se precisan estudios con una muestra mayor de pacientes.

PALABRAS CLAVE: onicomiosis, urea, *Trichophyton*, bifonazol.

¹ Universidad Católica de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

² Hospital Mario Catarino Rivas, Honduras.

³ División de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México, México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: septiembre 2017

Correspondencia

Dr. Erick Martínez Herrera
erickmartinez_69@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jiménez-Faraj JE, Torres-Oviedo JN, Flores-Acosta ME, Castillo-Moreno CG y col. Comparación del tratamiento combinado con bifonazol a 1% más urea a 40%, monoterapia con urea a 40% y placebo en pacientes con onicomiosis. Dermatol Rev Mex. 2018 ene;62(1):11-18.

Dermatol Rev Mex 2018 January;62(1):11-18.

Comparison of therapy with 1% bifonazole plus 40% urea, monotherapy with 40% urea and placebo on patients with onychomycosis.

Jiménez-Faraj JE¹, Torres-Oviedo JN¹, Flores-Acosta ME¹, Castillo-Moreno CG¹, Argueta-Cruz AK¹, Portillo-Varela EC¹, Matute-Barahona IE¹, Alas-Pineda C¹, Zúniga-Moya JC², Martínez-Herrera E³

Abstract

BACKGROUND: Onychomycosis is the most common onychopathy in the world. The treatment itself continues to be a challenge for the medical community.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of combined treatment (bifonazol 1% + urea 40%) compared with topical monotherapy (urea 40%) and placebo.

MATERIAL AND METHOD: A randomized, controlled, double blind study was executed from April to July 2016. Patients had clinical and microbiological diagnosis (20% KOH test) of onychomycosis. Each patient was randomized into one of the three possible treatment branches: Combined therapy (1% bifonazole with 40% urea), monotherapy (40% urea) and placebo. Follow-up was performed during a six-week period and patients were reevaluated with a 20% KOH test and clinical response.

RESULTS: Sixty patients were included; patients treated with placebo had no mycological cure ($n = 0$). The group treated with combined therapy (1% bifonazole with 40% urea) presented a 45% ($n = 9$) of mycological cure. The group treated with monotherapy (40% urea) showed a 35% ($n = 7$) of mycological cure; 13% ($n = 8$) of the patients abandoned the study; 57% ($n = 34$) of the patients presented a good treatment response with a reduction in the size of the lesion (< 1.5 mm) and 44% ($n = 23$) showed positive results with a 0.5 mm reduction of the nail's thickness.

CONCLUSIONS: The combined therapy (1% bifonazole with 40% urea) turned out to be more effective than monotherapy (40% urea) and placebo, but studies with a broader sample are required.

KEYWORDS: onychomycosis; urea; Trichophyton; bifonazole

¹ Universidad Católica de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

² Hospital Mario Catarino Rivas, Honduras.

³ División de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México, México.

Correspondence

Dr. Erick Martínez Herrera
erickmartinez_69@hotmail.com

ANTECEDENTES

La onicomicosis de pies y manos se ha convertido en la onicopatía más común de todas las onicodistrofias en todo el mundo.¹⁻³ La onicomicosis es una de las micosis superficiales con mayor dificultad en el tratamiento; sobre ésta, además, recae una elevada tasa de fracaso terapéutico que varía, según algunos autores, entre 20 y 50%.³ El tratamiento antifúngico oral, como la terbinafina e itraconazol, es el tratamiento de elección contra la onicomicosis y dermatofitosis que no responden a tratamientos tópicos. Los espectros de estos fármacos son variables, lo que lleva a una tasa de fallo del tratamiento de 25 a 40% de los pacientes tratados por vía oral.^{4,5} Se ha descrito que el tratamiento combinado (oral más tópico) es el más efectivo con tasas altas de curación; sin embargo, tiene un espectro amplio de reacciones adversas (hepatotoxicidad) y es poco tolerado por los pacientes.⁶ El tratamiento tópico combinado es poco prescrito.⁷ Existe escasa información acerca de un tratamiento tópico combinado más efectivo que la monoterapia.

El objetivo de este estudio es determinar la efectividad del tratamiento combinado (bifonazol 1% más urea 40%) comparado con monoterapia tópica sola (urea 40%) y placebo.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado, doble ciego, efectuado de abril a mayo de 2016. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de onicomicosis, que tenían afección de al menos una uña del primer dedo de uno de los pies que fuese comprobada por un examen de KOH positivo. Se excluyeron los pacientes con antecedente diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, psoriasis o ambos, pacientes que recibieran tratamiento con azoles vía oral o tópica en los últimos 14 días, pacientes en tra-

tamiento con esteroides sistémicos o tópicos en el área afectada, así como mujeres embarazadas. Se obtuvo consentimiento informado escrito de los pacientes participantes. Se consignaron los datos sociodemográficos (edad, género y ocupación) y clínicos (tipo de onicomicosis, tiempo de evolución de la enfermedad, número de uñas afectadas, así como infección similar en convivientes) de los pacientes. Los pacientes se distribuyeron al azar a un brazo de tratamiento: el primer grupo recibió placebo (crema 1), el segundo grupo recibió tratamiento combinado de urea a 40% más bifonazol a 1% (crema 2) y el tercer grupo recibió monoterapia con urea a 40% (crema 3). Después del enrolamiento, se programaron seis visitas semanales. En la primera visita se entregó un paquete con el tratamiento asignado y los implementos necesarios para aplicarlo más las instrucciones escritas de tal procedimiento. Los pacientes debían aplicarse el tratamiento tópico (Laboratorios Dermix®) en oclusión una vez por día durante la noche. Se entregó hoja de reporte de reacciones adversas medicamentosas y calendario de reporte con los días que se aplicó el tratamiento; las reacciones adversas fueron vigiladas en cada visita y en caso de ser severas se solicitó informar vía telefónica a los autores del estudio. Todas las visitas contaron con un registro fotográfico de las lesiones y medición del área de la lesión, así como del grosor de la uña afectada. En la sexta visita se tomó muestra de la uña que recibió tratamiento tópico para realización de examen de KOH de control. Los resultados finales se analizaron en la Unidad de Micología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

RESULTADOS

En cinco centros asistenciales distribuidos en los departamentos de Atlántida y Yoro, en Honduras, se reclutaron 120 pacientes, de los que 60 cumplieron con los criterios de inclusión; de ellos, 45% (n = 27) procedían de Tela, Atlántida, 43%

(n = 26) de El Progreso, Yoro, y 12% (n = 7) de Esparta, Atlántida. El 75% (n = 45) correspondió al sexo femenino. La media de edad fue de 48.7 años con límites de 22 a 80 años. El 55% (n = 33) de las participantes eran amas de casa, 12% (n = 7) laboraba en el área de la agricultura como obreros y el 33% (n = 20) restante laboraba en otras áreas (maestra, técnico en salud ambiental, enfermero, pintor).

El 67% (n = 40) de los resultados positivos del examen de KOH inicial reportó hongos filamentosos, los demás mostraron levaduras (**Cuadro 1**). El 55% de los pacientes padecía onicomycosis de más de cuatro años de evolución, 17% con evolución de un año y 12% tenía evolución menor al año de antigüedad. El 17% de los pacientes del estudio tenía onicomycosis de tres años de evolución. El 48% de las onicomycosis afectaba dos dedos contiguos del pie (**Figura 1**).

El 93% (n = 56) de los pacientes no recibió ningún tratamiento previo al estudio contra la onicomycosis, el resto había sido tratado anteriormente con Unesia® (bifonazol a 1%) y Fungifar® (butenafina a 1%) sin alivio aparente.

El 70% (n = 42) de los pacientes no tenía ninguna enfermedad concomitante al momento de comenzar el estudio, 18% (n = 11) padecía diabetes mellitus 2, de los que 6 también padecían hipertensión arterial y uno, tuberculosis pulmonar. El 10% (n = 6) padecía hipertensión

Cuadro 1. Resultado inicial de la prueba de KOH a 20% en 60 pacientes con onicomycosis en la uña testigo del primer dedo del pie

Positivo en estudio de KOH	Frecuencia (%)
Hongos filamentosos	40 (67)
Levaduras	18 (30)
Hongos filamentosos y levaduras (mixtas)	2 (3)

KOH: hidróxido de potasio.

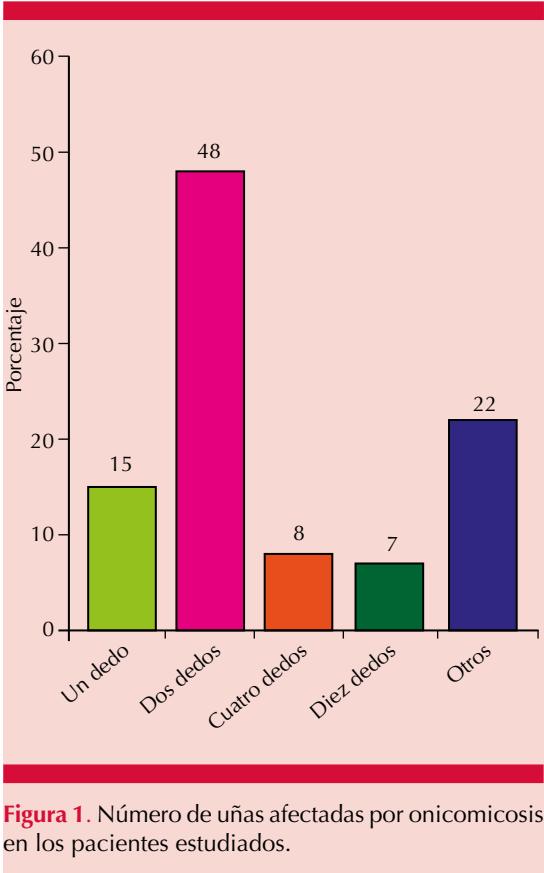


Figura 1. Número de uñas afectadas por onicomycosis en los pacientes estudiados.

arterial sin enfermedades concomitantes. Un paciente tuvo hipertiroidismo y cáncer de mama.

Respecto de la manifestación clínica del tipo de onicomycosis reportada en los pacientes predominó la distrófica total, precedida por la onicomycosis subungueal distal lateral y la subungueal distal (**Cuadro 2**).

El 28% (n = 16) tuvo un estudio de KOH final con negatividad micológica a onicomycosis posterior a cuatro semanas de tratamiento. El 57% (n = 34) de los pacientes tuvo filamentos (n = 27, 45%), esporas (n = 3, 5%) o levaduras (n = 4, 7%) en el estudio de KOH al final del tratamiento (**Cuadro 3**).

Cuadro 2. Tipo de onicomycosis clínica reportada

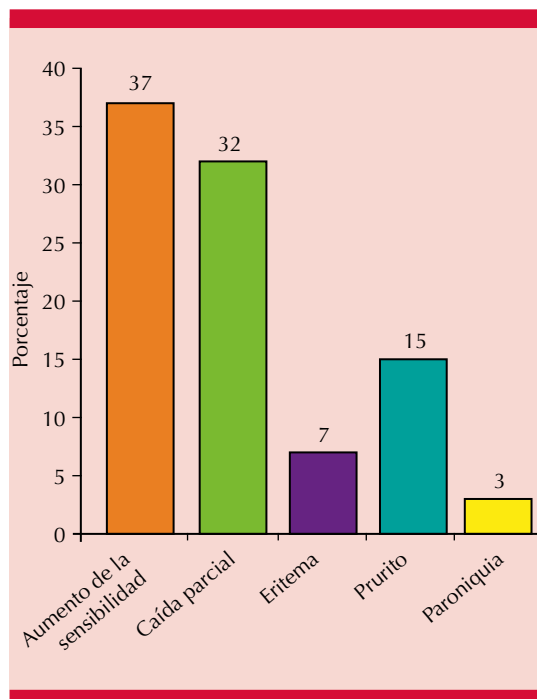
Tipo de onicomycosis	Frecuencia (%)
Onicomycosis distrófica total	25 (42)
Onicomycosis subungueal distal	16 (27)
Onicomycosis blanca superficial	2 (3)
Onicomycosis subungueal distal lateral	17 (28)
Total	60 (100)

El 13% (n = 8) de los pacientes se perdió en el seguimiento a causa de movilización geográfica por parte del participante en el estudio y a 3% (n = 2) no se le realizó estudio de KOH final por padecer oniquia al finalizar el tratamiento, lo que imposibilitó la recolección de la muestra.

El 17% (n = 10) no mostró ninguna reacción adversa al tratamiento, el aumento de la sensibilidad fue la principal reacción adversa reportada por los pacientes en estudio, precedida por la caída de la uña testigo durante el estudio, 40% de estas caídas ocurrió en la última semana del tratamiento (**Figura 2**).

Los participantes en el estudio asistieron a todas las sesiones programadas en 62% (n = 37) de los casos, 25% se ausentó al menos un día durante las citas programadas. El 62% (n = 23) de los pacientes, pese a haber cumplido el esquema de tratamiento sin faltar ningún día, tuvieron examen de KOH final positivo para levaduras, filamentos o esporas.

El 65% (n = 34) de los pacientes tuvo buena respuesta al tratamiento respecto de la longi-

**Figura 2.** Reacciones adversas manifestadas por los pacientes durante el estudio.

tud inicial de la uña testigo con reducción de 1.5 mm de la zona afectada luego de haber recibido el tratamiento, parámetro medible mediante cuentahilos. El 35% (n = 12) de los pacientes que mostraron reducción de 1.5 mm de la uña afectada culminaron el estudio con resultado de KOH final negativo; pese a que 18 pacientes no alcanzaron la meta esperada en la reducción de la longitud de afectación ungueal, 4 de ellos culminaron el estudio con KOH negativo (**Figura 3**).

Cuadro 3. Comparación de resultados de la prueba de KOH a 20% final

Crema asignada	Negativo, núm.	Levaduras, núm.	Filamentos, núm.	Esporas, núm.	No se realizó, núm.	No continuó, núm.	Total, núm.
Placebo	0	2	15	1	1	1	20
Urea a 40% + bifonazol a 1%	9	1	6	0	0	4	20
Urea a 40%	7	1	6	2	1	3	20
Total	16	4	27	3	2	8	60



Figura 3. Registro de onicomicosis en la primera cita del paciente (A, C y E) y al final del tratamiento (B, D y F).

El 44% ($n = 23$) de los pacientes respondió positivamente a la reducción del grosor inicial de la uña testigo, con reducción de 0.5 mm, parámetro medible mediante regla milimetrada. El 35% ($n = 8$) de los pacientes con respuesta favorable a la reducción del grosor tuvieron estudio de KOH final negativo. De los pacientes que no mostraron la respuesta esperada a la reducción del grosor (0.5 mm), 8 finalizaron el ensayo con estudio de KOH negativo.

DISCUSIÓN

Respecto de los aspectos demográficos de nuestra población en estudio, se encontró similitud con otros reportes en los que predominó el sexo

femenino.^{4,6,8} La edad promedio de nuestros pacientes en relación con la que muestran otros autores en sus estudios se mantiene en rango similar.^{6,7} Un porcentaje importante de nuestra población de estudio no padecía comorbilidades, a diferencia de otros estudios, en los que se reportan porcentajes mayores a 30% de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad vascular periférica.^{7,9}

En relación con la prevalencia de los tipos de onicomicosis, se sabe que la más común es la onicomicosis subungueal distal lateral.^{4,7,10} Sin embargo, en nuestro estudio observamos una clara diferencia, en la que la mayoría de los pacientes tuvo onicomicosis distrófica total, que es la fase final de todas las onicomicosis, lo que evidencia que no hubo ninguna conducta de tratamiento adecuada para estos pacientes. Relloso y su grupo reportaron en 2012 un patrón de manifestación similar en los tipos de onicomicosis, la distrófica total y la subungueal distal lateral tuvieron porcentajes similares de prevalencia.¹¹ El apego completo al tratamiento de estos pacientes sigue siendo una problemática importante.⁵ Nuestro estudio reportó un apego nada despreciable; sin embargo, no en su totalidad. Se han reportado tasas mayores de apego al tratamiento contra la onicomicosis.¹²

La prescripción de tratamientos tópicos contra las onicomicosis no tiene un nivel de evidencia adecuado, por lo que sigue sin ser la primera línea de tratamiento y se limita a los tratamientos orales con terbinafina, griseofulvina y otras.⁴ En la actualidad el tratamiento tópico con mejores resultados ha sido el ciclopirox a 8%, pero únicamente por encima de los tratamientos tópicos.⁵ Sin embargo, hay reportes que le dan buenas tasas de curación a la combinación de los tratamientos tópicos (urea más bifonazol).² Paul y colaboradores, en 2013, en su estudio con distribución al azar, demostraron que la prescripción de urea en combinación con otros tratamientos tópicos también dio tasas de cura-

ción muy buenas en los pacientes.¹² Esto crea una teoría contradictoria en la que no se llega a un consenso para poder decir que el tratamiento tópico es tan efectivo como el oral o si en realidad no lo es. En 2013 Lahfa y su grupo realizaron un estudio similar en su totalidad, con un número mayor de pacientes y bajo las mismas condiciones de tratamiento que tuvo como resultado una brecha importante que favoreció al tratamiento oclusivo con urea a 40%.¹³ Lo anterior refleja que el tratamiento oclusivo con urea a 40% sigue siendo de vanguardia contra las onicomicosis. Esto queda reflejado en el hecho que los grupos que recibían tratamiento con urea, con o sin bifonazol, respondieron casi de manera similar. Las tasas de curación con urea sola o en combinación con otros fármacos tópicos han dado resultados alentadores de manera parcial.¹⁴

Con el tratamiento tópico también se han demostrado resultados con tasas de curación sumamente altas, como las descritas por Bonifaz y colaboradores, quienes reportaron que 90% de todos los pacientes tratados con urea 40% y bifonazol 1% tuvieron curación micológica y 10% tuvieron falla terapéutica.¹⁵ Esto, comparado con nuestro estudio, con una muestra similar, supera casi en 45% la tasa de remisión en nuestros pacientes. Esto nos lleva a pensar que se debe ampliar la muestra en esta clase de estudios para obtener resultados más homogéneos.

En un estudio realizado en niños se prescribió un régimen tópico distinto (una fase combinada y otra fase con monoterapia); en la primera fase se prescribió la combinación de urea 40% + bifonazol 1% y concluyeron la segunda fase con bifonazol 1% solo, con el que se reportaron tasas de curación de interés, de casi 70%.¹⁶

Esto puede llevarnos a pensar que muchos factores pueden influir en los resultados de esta clase de estudios, la resistencia fúngica es una de las principales teorías aún por estudiar a profundidad.

Agradecimientos

Al Dr. Julián Martínez, gerente general de laboratorios Dermix de México por su aporte de las cremas (urea a 40% y bifonazol a 1% más urea a 40%) y placebo administrados en este estudio. A la Dra. María del Rocío Reyes Montes, jefa del Laboratorio de Biología Molecular de Hongos de la Universidad Nacional Autónoma de México, por el procesamiento de las muestras (KOH). A los microbiólogos del Hospital de Tela, Honduras, por su apoyo en la toma de las muestras. Al Dr. Cándido Ulises Mejía por su colaboración, en parte, de la dirección de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Thomas J, Jacobson JA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, C Sharpe. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:497-519.
2. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gómez LM. Onicomicosis: afección común de difícil tratamiento. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2012;20:149-158.
3. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population. A literature study. *J EADV* 2013;1-12.
4. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171:937-958.
5. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Family Physician* 2013;88:762-770.
6. De Carvalho Ribeiro CS, Zaitz C, De Souza Framil VM, De Carvalho Ottoboni TS, et al. Descriptive study of onychomycosis in a hospital in São Paulo. *Braz J Microbiol* 2015;46:485-492.
7. Di-Chiacchio N, Suarez MV, Madeira CL, Refkalefsky-Loureiro W. An observational and descriptive study of the epidemiology of and therapeutic approach to onychomycosis in dermatology offices in Brazil. *An Bras Dermatol* 2013;88:1-12.
8. Lemus-Espinoza D, Maniscalchi MT, Villarreal O, Bónoli S, Wahab F, García O. Micosis superficiales en pacientes del estado Anzoátegui, Venezuela, periodo 2002-2012. *Invest Clin* 2014;55:311-320.
9. Ghannoum M, Isham N. Fungal nail infections (onychomycosis): A never-ending story. *PlosOne* 2014;10:1-5.
10. Martínez-Herrera EO, Arroyo-Camarena S, Tejada-García DL, Porras-López CF, Arenas, R. Onychomycosis due to opportunistic molds. *An Bras Dermatol* 2015;3:334-37.

11. Relloso S, Arechavalab A, Guelfandc L, Maldonado I, et al. Onicomycosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Rev Iberoam Micol* 2012;29:157-163.
12. Paul C, Coustou D, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. *Dermatology* 2013;227:157-64.
13. Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, Ortonne JP, et al. Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with ONYSTER (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study. *Dermatology* 2013;226:5-12.
14. Michael P, Gillian H, Sebastian B, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermato* [Internet]. 2013 [16 de julio de 2016];19:1-16. Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/11x463rp>.
15. Bonifaz A, Guzman A, Garcia C, Sosa J, Saul A. Efficacy and safety of bifonazole urea in the two-phase treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995;34(7):500-506.
16. Bonifaz A, Ibarra G. Onychomycosis in children: treatment with bifonazole-urea. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):310-314.