



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

ESTUDIO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, DOBLE CIEGO,
ALEATORIZADO Y CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL COMPUESTO DE APLICACIÓN TOPICA
Pa/a/2005/001563 EN EL TRATAMIENTO DE ONICOMICOSIS

**SERVICIO DE DERMATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. TANIA PADILLA BENITEZ**

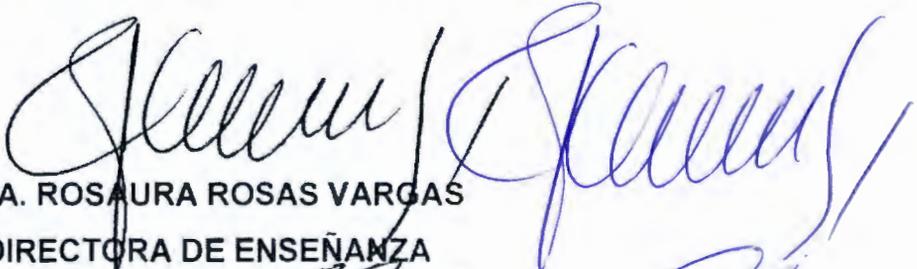
**TUTOR DE TESIS
DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
ASESOR DE TESIS
MRN. M. GERARDO BARRAGÁN MEJÍA**



MEXICO, D. F.

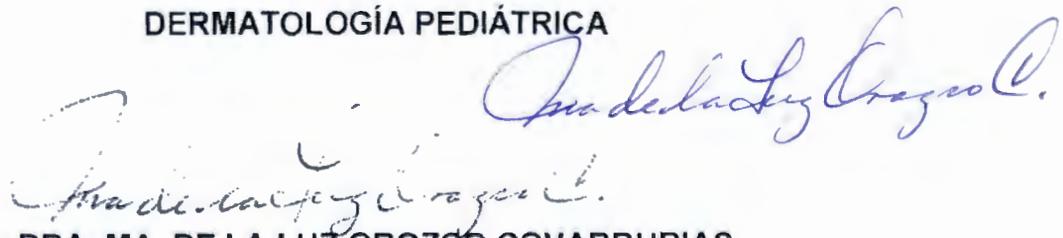
2014

ESTUDIO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO
Y CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
COMPUESTO DE APLICACIÓN TOPICA Pa/a/2005/001563 EN EL
TRATAMIENTO DE ONICOMICOSIS.


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA


DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS


MR. M. GERARDO BARRAGÁN MEJÍA
ASESOR DE TESIS



NDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del problema	4
<i>Objetivos</i>	5
<i>Hipótesis</i>	5
MATERIAL Y METODOS	6
Diseño del estudio	6
Sitio	6
Pacientes	6
<i>Tamaño de la muestra</i>	6
<i>Criterios de inclusión</i>	7
<i>Criterios de exclusión</i>	7
<i>Criterios de eliminación</i>	7
Material	8
Métodos	8
Análisis estadístico	9
Consideraciones éticas	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS	18
ANEXOS	21

RESUMEN

ESTUDIO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL COMPUESTO DE APLICACIÓN TÓPICA Pa/a/2005/001563 EN EL TRATAMIENTO DE ONICOMICOSIS

Padilla-Benítez T,* Orozco-Covarrubias ML,** Barragán-Mejía G,***

*Residente de Dermatología Pediátrica

**Tutor de Tesis

***Asesor de Tesis

Introducción. La onicomicosis causa alrededor del 50 % de todas las alteraciones ungueales, el tratamiento puede ser tópico, sistémico y la combinación de ambos. La poca penetración del fármaco antimicótico ha limitado el uso del tratamiento tópico. Aumentar la biodisponibilidad, podría ser el cambio que incremente su efectividad. Los ácidos grasos aplicados tópicamente, producen cambios estructurales en el estrato corneo, lo que facilita la penetración de drogas con acción farmacológica, también poseen efecto antimicótico contra algunas especies de dermatofitos.

Objetivo. Explorar el potencial terapéutico de un compuesto de aplicación tópica en base a ácidos grasos de origen natural para el tratamiento de onicomicosis. **Material y método.** 130 pacientes, recibieron tratamiento mediante la aplicación tópica de un compuesto en cuya formulación se emplearon 2 concentraciones de una combinación de ácidos grasos: C40 y C20. En ninguna de las dos preparaciones se incorporó un agente antimicótico de uso común en la práctica clínica.

Resultados. Los porcentajes de curación obtenidos con base en los diferentes indicadores fueron: cura micológica por examen directo 36% para ambas ramas, por cultivo 47% C40, 61% C20 y curación clínica 12% C40, 13% C20. El 35% de los pacientes calificó el tratamiento como bueno vs 16 % por el médico. **Conclusiones.** Los porcentajes de los diferentes indicadores hace difícil determinar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, si consideramos que no usamos un antimicótico de uso actual en la práctica clínica, los resultados son muy alentadores.

Palabras clave. Onicomicosis, Tratamiento Tópico, Ácidos Grasos, Producto Natural.

MARCO TEORICO

Antecedentes

La onicomicosis es la enfermedad ungueal más frecuente, causa alrededor del 50 % de todas las alteraciones ungueales; la tercera parte de las infecciones cutáneas producidas por hongos ocurren en las uñas (1). La prevalencia mundial es del 2% al 13%, llegando hasta 40% después de los 60 años de edad. Los principales agentes etiológicos son dermatofitos (90%), levaduras (7%) y mohos no dermatofitos (3%) (2). En niños la prevalencia aumenta con la edad y la incidencia, de acuerdo a diferentes series, es de 0.2 a 0.4 (3-4). La frecuencia de onicomicosis observada en esta población, varía en diferentes países y representa entre el 16% a 30 % de las onicopatías (5), en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (México) es del 23% (6).

El manejo clínico de la onicomicosis incluye el uso de medicamentos tópicos, sistémicos y la combinación de ambas modalidades; sin embargo, la efectividad de los tratamientos siempre ha sido difícil de documentar. En el caso de los medicamentos de aplicación tópica, se ha determinado que la efectividad para erradicar el agente patógeno, depende más de la capacidad de penetración y permanencia del fármaco en altas concentraciones en el plato ungueal, que de su mecanismo de acción (fungicida o fungistática). Los anti fúngicos sistémicos han mostrado ser más efectivos, sin embargo en su elección se deben considerar factores como la eficacia sobre el agente causal, efectos secundarios potenciales, interacción con otros medicamentos, el costo y la resistencia del paciente al uso de medicamentos orales (7).

Tomando en consideración que los efectos secundarios de los medicamentos tópicos en onicomicosis, en general se limitan a irritación local ocasional y rara vez en dermatitis por contacto alérgica (8), el tratamiento tópico constituiría el tratamiento ideal. Sin embargo, no existe hasta la fecha un producto de aplicación tópica, que demuestre tener una alta efectividad en el tratamiento de las

onicomicosis. Desarrollar dicho producto, ofrecería grandes ventajas tanto para el manejo médico, como para la salud integral de los individuos que padecen ésta patología, con casi nulas posibilidades de efectos secundarios y a bajo costo. La búsqueda de dicho tratamiento ha llevado proponer métodos para incrementar la efectividad, entre estos se incluyen el uso de lacas, compuestos ácidos o alcalinos y cremas con alto contenido de agentes queratolíticos (urea o ácido salicílico), algunos de éstos tratamientos han sido diseñados para utilizarse solos o en combinación con un agente antimicótico (9), el objetivo es facilitar la penetración del fármaco y eliminar el hongo causante de la infección. Por consiguiente, aumentar la biodisponibilidad del fármaco en el aparato ungueal podría ser el cambio que incremente significativamente su efectividad (10).

Una parte importante de la investigación en dermatología, se enfoca al desarrollo de productos cuyas características físico químicas, permitan una función óptima como acarreadores o facilitadores de la penetración, tanto de fármacos, como de otras sustancias. Los ácidos grasos han demostrado ser útiles como facilitadores de la penetración de fármacos, por su acción sobre el estrato corneo (considerado como uno de los elementos formadores de la barrera dérmica), han sido empleados con éxito, en la formulación de preparaciones en las que es necesario un alto poder de penetración dérmica. Aplicados tópicamente ha mostrado producir cambios estructurales en este tejido, lo que facilita la penetración de drogas con acción farmacológica (11).

Por otra parte, en diversos estudios se ha reportado el efecto antimicótico de algunos ácidos grasos contra algunas especies de dermatofitos (12-14) o contra algunos hongos que infestan a las plantas (15); explorar el potencial antimicótico de estos, fue considerado por lo tanto, una tarea de importancia para la presente investigación.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del compuesto para aplicación tópica TTO 001 (preparado a base de ácidos grasos) en el tratamiento de onicomicosis.

Justificación

La onicomicosis no constituye por sí misma una patología de riesgo para un paciente, no obstante la repercusión que puede tener en la calidad de vida de un individuo, la morbilidad asociada a la distrofia ungueal que producen, la posibilidad de sobreinfecciones, el auto contagio y el contagio a otras personas, además de su alta incidencia en la población general, son razones suficientes para justificar la búsqueda de un tratamiento más eficaz.

Dada la naturaleza de la dermatosis, la terapia tópica constituiría el tratamiento ideal, ya que la posibilidad de efectos adversos sistémicos, interacciones con otros fármacos, etc. prácticamente no existiría.

No existe hasta ahora un producto de aplicación tópica con casi nulas posibilidades de efectos secundarios y de bajo costo que demuestre tener una alta efectividad en el manejo de la onicomicosis, por lo que la posibilidad de encontrar dicho producto justifica el desarrollo de este protocolo.

Planteamiento del problema

El surgimiento de nuevos antifúngicos, tópicos y sistémicos ha supuesto un avance importante en el tratamiento de las onicomicosis, sin embargo dadas las tasas de curación y los efectos secundarios de los tratamientos existentes, no contamos con el antifúngico ideal ni tópico, ni sistémico.

Objetivos

Evaluar la eficacia del compuesto de aplicación tópica, No. Pa/a/2005/001563 (patente en trámite del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial), en el tratamiento de las onicomycosis de las uñas de manos y pies.

Evaluar la seguridad del compuesto de aplicación tópica, No. Pa/a/2005/001563 (patente en trámite del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial), en el tratamiento de las onicomycosis de las uñas de manos y pies.

Hipótesis

El compuesto No. Pa/a/2005/001563 es efectivo en el tratamiento de las onicomycosis de las uñas de manos y pies.

El compuesto No. Pa/a/2005/001563 es seguro en el tratamiento de las onicomycosis de las uñas de manos y pies.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, comparativo y longitudinal.

Sitio

El estudio se llevó a cabo en el servicio de dermatología y parasitología del Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes

Pacientes con onicomycosis reclutados de la consulta de dermatología, familiares y trabajadores de la institución y/o que se enteraron del estudio.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 130 pacientes en total.

Criterios de inclusión:

- Todas las edades
- Pacientes con diagnóstico clínico de onicomicosis
- Pacientes con examen directo positivo
- Pacientes sin tratamiento previo en el último mes
- Pacientes sin patologías que determinen alguna alteración en la respuesta inmune
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con examen directo negativo
- Pacientes con tratamiento en el último mes
- Pacientes con patologías que determinen alguna alteración en la respuesta inmune.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que presenten alguna reacción severa a alguno de los dos preparados
- Pacientes que no cumplan con el tratamiento
- Pacientes que deseen abandonar el estudio

Material

Se incluyeron 130 pacientes en total, y se dividieron en forma aleatoria (en forma ciega para el investigador clínico y el paciente) en 2 grupos de 65 pacientes cada uno, para recibir tratamiento con un compuesto en forma de crema sólida, en cuya formulación se emplearon 2 concentraciones de una combinación de ácidos grasos de origen natural: C40 y C20 activo

Métodos

A los pacientes y/o tutores de los niños que ingresaron al estudio se les explicó ampliamente las características y cinética del mismo y previa firma de la carta de consentimiento informado, se procedió a llenar la hoja de recolección de datos diseñada para la visita inicial en la cual se consignaron: datos generales del paciente, resultado del examen micológico directo y cultivo inicial (de la uña más afectada), edad, género, tiempo de evolución, tratamiento previo con fecha de última aplicación y finalmente se registro utilizando la escala de 0 ausente, 1 leve, 2 moderado, y 3 severo, la presencia de engrosamiento, fragilidad, estrías longitudinales y coloración amarillenta a café oscuro de la uña más afectada, anotando al final el total de puntos. La severidad de la onicomicosis se considero leve si la suma de puntos era de 0 – 4, moderada de 5 – 8 y severa de 9 -12. Se tomo fotografía inicial en todos los pacientes de la misma uña de la que se tomo la muestra para el examen micológico directo y cultivo.

Los pacientes se citaron cada mes por 6 meses; en las visitas intermedias se consigno lo concerniente a las alteraciones de las uñas, la presencia de reacciones adversas y si se suministro medicamento. En la visita final además se consigno el motivo de terminación del estudio, se tomo foto final, se solicito la evaluación del paciente del resultado del tratamiento utilizando la siguiente escala: 0 igual, 1 casi igual, 2 regular, 3 bueno y 4 excelente; se aplico el cuestionario Morisky-Greer-Levine para evaluar el apego al tratamiento y se envió al

laboratorio de parasitología para la toma de muestra para el examen micológico directo y cultivo final.

Al final del estudio se evaluó: resultado clínico del tratamiento en base a la diferencia entre el total de puntos de la evaluación inicial y final de acuerdo a la misma escala que se uso para la evaluación del paciente en donde 0 igual (sin diferencia de puntos), 1 casi igual (25 % de diferencia), 2 regular (26 – 50 % de diferencia), 3 bueno (51 – 75 % de diferencia) y 4 excelente (76 – 100 % de diferencia). Resultado micológico considerando cura micológica si el examen directo y cultivo final fueron negativos. Resultado de la evaluación iconográfica por 2 dermatólogos expertos ajenos a la investigación de manera independiente utilizando la misma escala antes mencionada. Pacientes que presentaron reacción adversa severa al tratamiento y pacientes que lo abandonaron fueron excluidos del estudio.

La información correspondiente se registro en las hojas de recolección de datos diseñadas previamente (Anexo 1).

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba “t” para muestras pareadas para la comparación del puntaje inicial vs. final entre los grupos y la prueba McNemar para la analizar el cambio de clasificación en función del cultivo inicial vs final. Un modelo de regresión jerárquica paso a paso (stepwise método mixto) se utilizó para el análisis del efecto de las variables: tratamiento, puntaje inicial, edad, género, tiempo de evolución, tratamiento previo sobre la variable de desenlace puntaje final. Los datos fueron procesados en el programa JMP v 8.0 de SAS Institute y el error α se estableció en $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

(Anexo 2)

RESULTADOS

La edad de los pacientes estuvo en el rango de 1 año 3 meses a 79 años, con una mediana de 38 años. La relación de mujeres/hombres fue de 2.5/1. Ver características demográficas para cada grupo en la Tabla 1.

El tiempo de evolución de la onicomicosis fue de mínimo 2 meses, máximo 10 años, con una mediana de 3 años; 45% (59/130 pacientes) de 2 meses a 2 años y 24% (31/130 pacientes) entre 8 y 10 años.

El 43% de los pacientes (56/130) negaron el uso de algún tratamiento previo y 34/74 pacientes (46%) que manifestaron haber recibido algún tratamiento, lo hicieron más de 6 meses anteriores al momento de su inclusión en el estudio.

Las uñas más frecuentemente afectadas fueron las de los primeros dedos de los pies (91/130 pacientes, 70%), con predominio de la derecha en 55/91 pacientes (60%); las segundas en frecuencia fueron las de los quintos dedos, también de los pies en 20/130 pacientes (15%), 12 derecho y 8 izquierdo. Solamente 3/130 pacientes (2%) tenían afectadas las uñas de las manos.

Completaron el estudio 101/130 pacientes (78%), lo abandonaron 28/130 pacientes (21%) y 1 paciente se dio de baja por tratamiento irregular.

El examen directo inicial con hidróxido de potasio fue positivo en todos los casos. Se reportó como: filamentos (84/130, 65%), estructuras fúngicas (28/130, 21%), positivo (12/130, 9%), cúmulo de blastoconidias (5/130, 4%) y levaduras (1/130, 1%).

El cultivo inicial realizado en 90/130 pacientes (69%) mostró crecimiento en 60/90 casos (67%), en los que se aisló: dermatofitos en 23/60 pacientes (38%), *T. rubrum* en 21 y *T. mentagrophytes* en 2; levaduras en 18/60 pacientes (30%); infección mixta en 14/60 pacientes (23%), ver Tabla 2 y mohos no dermatofitos en 5/60 pacientes (9%).

El examen directo final se hizo en 83/101 pacientes (82%) que completaron el estudio, en los 18 restantes (18%) la muestra no fue tomada. El resultado se reportó como: negativo en 30/83 pacientes (36%) y positivo en 53/83 pacientes (64%); 47 de ellos como filamentos.

El cultivo final realizado en 58/101 pacientes (57 %) mostró crecimiento en 27/58 casos (47%) en los que se aisló: levaduras en 17/27 pacientes (63 %), mohos no dermatofitos en 7/27 pacientes (26%), dermatofitos (*T rubrum*) en 2/27 pacientes (7 %) y con infección mixta (*Scopulariopsis* + *T rubrum*) en 1/27 pacientes (4%).

De acuerdo al puntaje obtenido en la evaluación inicial, 9/130 pacientes (7%) fueron clasificados con afección leve; 69/130 pacientes (53%) moderada, y 52/130 pacientes (40%) severa. La clasificación de acuerdo al puntaje obtenido en la evaluación final, ubicó a 52/101 pacientes (51%) con afección leve; 42/101 pacientes (42%) moderada y 7/101 pacientes (7%) severa.

La distribución de los pacientes en función de la clasificación de severidad inicial y final en ambas ramas de tratamiento se presenta en la tabla 3. De los 16 casos clasificados como severos en la rama C40, 11 (69%) fueron clasificados como moderados al finalizar el tratamiento, en tanto que 25/32 (78%) clasificados como moderado inicialmente pasaron a leve. Para la rama de tratamiento C20, 18/24 (75%) paso de moderado a leve y 18/21 (86%) de severo a moderado. En ambas ramas, 5/52 (9%) y 2/49 (4%) respectivamente, no mostraron cambio y permanecieron con afección severa.

El análisis de los resultados utilizando la prueba McNemar revela diferencia significativa cuando se compara el resultado del cultivo inicial vs final - cambio de clasificación (positivo-negativo) - es decir el número pacientes que con cultivo positivo al inicio del tratamiento resultaron negativos al finalizar el mismo, para el total de los pacientes y en la rama de tratamiento C20, pero no para la rama C40.

Tabla 4.

La respuesta clínica al tratamiento evaluada en base a la diferencia de puntos (inicial vs. final) se muestra en la tabla 5. Resalta el hecho de que los porcentajes son similares en ambas ramas de tratamiento, la disminución de entre un 26 a 50% en el puntaje, considerada como regular fue la más característica (49-54%), mientras que la reducción de entre 75-100% en el puntaje, considerada como excelente fue registrada para el 12-13% de los pacientes. Al comparar el puntaje inicial vs final se observa que la disminución en el puntaje inicial, fue de 3 puntos

en promedio y resultó significativa en ambas ramas: C40 (7.56 vs 4.56 $t=16.8$ $p<0.0001$), C20 (7.90 vs 4.71 $t=14.37$ $p<0.0001$). El análisis realizado al interior de cada rama de tratamiento, de acuerdo a la clasificación inicial, revela que la mejoría fue similar en ambos casos, independientemente de la severidad. Figura 1 De acuerdo al análisis de factores asociados a la respuesta al tratamiento, encontramos que la respuesta fue mejor en pacientes menores de 43 años, con tiempo de evolución de la onicopatía menor de 6 años, con severidad leve o moderada y que no habían recibido tratamiento en los últimos 6 meses. Tabla 6.

El resultado del tratamiento fue evaluado por los pacientes como: regular 46/101 (46%), bueno 36/101 (35%), casi igual 9/101 (9%), excelente 6/101 (6%) e igual 4/101 (4%).

Solamente 5 pacientes refirieron efectos adversos locales: 3 pacientes ardor leve los primeros 2-5 días, 1 paciente descamación leve en piel vecina y 1 paciente sensibilidad en partes blandas. En todos los casos se autolimitaron sin suspender el tratamiento. Ningún paciente presentó efectos adversos sistémicos.

El apego al tratamiento fue del 29% (29 pacientes) y la falta de apego al mismo de 71% (72 pacientes). Refirieron la falta de aplicación del tratamiento: entre 1 y 5 veces 45/72 pacientes (63 %), entre 11 y 20 veces 13/72 pacientes (18%), entre 6 y 10 veces 10/72 pacientes (14%); 2 pacientes (3%) no especificaron cuantas veces no aplicaron el tratamiento, 1 refirió (1%) que varias veces por la noche y 1 (1%) entre 21 y 30 veces.

La evaluación iconográfica (inicial vs. final) fue concordante entre los 2 dermatólogos en 45/101 pacientes (45%). Consideraron que el resultado fue casi igual en 15/45 pacientes y regular en el mismo número de pacientes (33% respectivamente), bueno en 8/45 pacientes (18%), excelente en 2/45 pacientes (5%) y no valorable en 5/45 pacientes (11%).

La cura micológica de acuerdo al examen directo fue del 36% (30/83 pacientes en los que se practicó el estudio) 17/47 (36%) rama de tratamiento C40 y 13/36 (36%) rama C20. De acuerdo al cultivo del 53% (31/58 pacientes en los que se practicó el estudio) 14/30 (47%) tratamiento C40, 17/28 (61%) tratamiento C20.

DISCUSION

La onicomycosis constituye un problema médico cotidiano ya que fundamentar el diagnóstico, elegir el mejor tratamiento y determinar el pronóstico representan tareas con múltiples limitaciones hasta la actualidad. Las características epidemiológicas de nuestro grupo de estudio como: signos clínicos, formas de onicomycosis, patógenos involucrados, etc., son compatibles con lo descrito en la literatura.¹⁶⁻¹⁹

Los porcentajes de curación obtenidos con base en los diferentes indicadores (cura micológica por examen directo 36%, por cultivo 53% y cura clínica 13%) hace difícil determinar la efectividad del tratamiento. Si nos apegamos a la definición de tratamiento efectivo²⁰ en términos de cura completa la efectividad sería del 29% (suma de los porcentajes de respuesta clínica al tratamiento *Buena* 16% más *Excelente* 13%)

La evaluación del resultado hecha por los pacientes fue en términos generales más optimista, el 35 % lo califico como bueno vs. 16 % por el médico; sin embargo solamente el 6 % lo califico como excelente vs. 13 % por el médico. La baja correlación entre el médico y los pacientes puede explicarse por el hecho de aplicar el cuestionario a los pacientes sin una explicación previa o un documento que ilustre los parámetros a evaluar.²¹

La correlación entre la evaluación del médico y de los pacientes con la evaluación iconográfica hecha por dos dermatólogos es difícil de establecer dados los resultados entre ellos.

La falta de apego a un tratamiento dado supone un factor determinante de fracaso

terapéutico. En nuestro caso, consideramos que el cuestionario de Morisky-Green-Levine ²² empleado en nuestro estudio, no demostró ser el mejor método para evaluar el apego de los pacientes al tratamiento, ya que las respuestas son sí o no y una respuesta si de 4, demuestra "no apego"; el 63% de los pacientes con falta de apego, no aplicaron el tratamiento entre 1 y 5 veces de 360 veces que debían hacerlo, en opinión de los autores esto difícilmente puede calificarse como no apego. Por otro lado cuando se introdujo en el modelo como covariable predictiva del comportamiento de la variable de respuesta al tratamiento (puntaje final), no se observó asociación significativa.

La interpretación de los resultados de laboratorio es complicada, no es posible estar seguros de que el hongo que creció en el cultivo, es el mismo que se identifica en el microscopio y aun siendo el mismo, no necesariamente es el responsable de la alteración ungueal. Si bien mohos ambientales pueden ser solo contaminantes, se ha demostrado que son agentes oportunistas facultativos que al encontrar la uña alterada, se acumulan y proliferan pasivamente.¹⁸ Por lo anterior los pacientes con estos resultados no fueron eliminados en nuestro estudio.

Tanto la amorolfina como la ciclopiroxolamina tópica, han demostrado ser útiles como monoterapia en onicomycosis, su efectividad considerando cura micológica va del 32 al 76% y la cura completa del 9 al 52 % ^{19, 23-25} considerando la uña clínicamente normal o con afectación $\leq 10\%$.

En nuestro estudio la cura micológica fue del 53% y clínica del 13% sin diferencias significativas entre las dos concentraciones utilizadas, si consideramos que no usamos un antimicótico de uso actual en la práctica clínica, los resultados son muy

alentadores. El efecto terapéutico que observamos para el compuesto se puede explicar de dos formas: por efecto antimicótico de alguno de los componentes de la fórmula, no identificado con anterioridad, o por el efecto restaurador de la integridad de la lámina ungueal,- la cual está alterada en las onicomycosis, disminuyendo o eliminando su función de barrera-, ejercido por alguno o la combinación de los componentes de la fórmula. Restaurar la estructura de la lámina ungueal, eliminaría el nicho adecuado para la proliferación de los hongos y podría ser un factor determinante en la curación del padecimiento.

Se ha considerado que es necesario mejorar la penetración de los fármacos en la lámina ungueal, las sustancias contenidas en la fórmula usada, han demostrado ser facilitadoras de la absorción de medicamentos tópicos¹⁰ por lo que nuestra hipótesis es que al agregar un antimicótico tópico a la fórmula usada, aumentará importantemente la efectividad de ambos.

Nuestro estudio comparte las limitaciones de otros estudios clínicos (criterios de cura completa, clínica, micológica, interpretación de los exámenes de laboratorio, duración del tratamiento y apego al mismo, tiempo de evolución, uñas afectadas, grado de severidad, etc.,^{9-10, 18-20, 26} sin embargo, es necesario continuar en la búsqueda del medicamento o la combinación ideal para el tratamiento de la onicomycosis que sea efectivo en dermatofitos, mohos y levaduras, aumentando las tasas de curación y bajando las recurrencias, acortando los tiempos de tratamiento y limitando los efectos secundarios¹⁷ y desde luego mejorando el costo-beneficio del medicamento.

El impacto que la onicomycosis tiene sobre la calidad de vida de los pacientes,

debería ser justificación suficiente para continuar en la búsqueda de un tratamiento efectivo, es importante hacer notar, que la onicomicosis constituye un factor de riesgo para complicaciones y discapacidad, particularmente en pacientes de mayor edad y con enfermedades subyacentes ^{16, 27, 28}

CONCLUSIONES

Las características epidemiológicas de nuestro estudio son compatibles con lo descrito en la literatura.

Los porcentajes de curación obtenidos están dentro del rango referido en diferentes estudios.

No encontramos diferencias significativas entre las concentraciones utilizadas.

Si consideramos que no usamos un antimicótico de uso conocido en la práctica clínica actual los resultados que obtuvimos son muy alentadores.

Nuestra hipótesis a probar es que al agregar un antimicótico tópico a la fórmula usada, aumentará importantemente la efectividad de ambos.

REFERENCIAS

- 1.- Szepietowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E. Onychomycosis epidemiology study group . Factors influencing coexistence of toe nail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1279-84.
- 2.- Schechtman RC. Non dermatophytic filamentous fungi infection in South America: reality or misdiagnosis?. *Dermatol Clin* 2008; 26: 271-83.
- 3.- Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, Hull PR, Prussick R, Shear NH, et al. Onychomycosis in children; prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 395-402.
- 4.- Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Jonasson PS. Onychomycosis in Icelandic children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 796-9.
- 5.- Vásquez-del Mercado Elsa, Arenas R. Onicomycosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos. *Gac Méd Méx* 2008; 144: 7-10.
- 6.- Iglesias A, Tamayo L, Sosa de Martínez C, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Prevalence and nature of nail alterations in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 107-9.
- 7.- Baran R. Ciclopirox nail lacquer. The first prescription topical therapy for onychomycosis-Introduction. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 555-6.
- 8.- Smith EB. The treatment of dermatophytosis: safety considerations. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 5113-9.
- 9.- Gupta Aditya K, Cooper Elizabeth A. Update in Antifungal Therapy of Dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008; 166: 353–367.
- 10.- Daniel CR III, Jellinek NJ. Commentary: the illusory tinea unguium cure. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 415-7.
- 11.- Jiang SJ, Zhou XJ. Examination of the mechanism of oleic acid-induced percutaneous penetration enhancement: an ultrastructural study. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(1): 66-8.

- 12.- Abraham A, Mohapatra LN, Kandhari KC, Pandhi RK, Bhutani LK. The effects of some hair oils and unsaturated fatty acids on experimentally induced dermatophytosis. *Dermatologica* 1975; 151(3):144-8.
- 13.- Garg AP, Muller J. Fungitoxicity of fatty acids against dermatophytes. *J Mycoses* 1993; 36(1-2):51-63
- 14.- el-Naghy MA, Maghazy SN, Fadl-Allah EM, el-Gendy ZK. Fungistatic action of natural oils and fatty acids on dermatophytic and saprophytic fungi. *Zentralbl Mikrobiol* 1992; 147(3-4): 214-20
- 15.- Walters D, Raynor L, Mitchell A, Walker R, Walker K. Antifungal activities of four fatty acids against plant pathogenic fungi. *Mycopathologia* 2004; 157(1): 87-90.
- 16.- Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologist. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12 (Suppl 1): 56-59.
- 17.- Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 1999; 38 (Suppl 2): 7-12.
- 18.- Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *Int J Dermatol* 1999; 38 (Suppl 2): 1-6.
- 19.- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 21-29.
- 20.- Rand S. Overview: the treatment of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S104-12.
- 21.- Vourc'h-Jourdain M, Barbarot S, Taieb A, Diepgen T, Ambonati M, Durosier U, Sibaud U, Stalder JF. Patients-oriented SCORAD: A self-assessment score in atopic dermatitis. A preliminary feasibility study. *Dermatology* 2009; 10.1159: 1-6.
- 22.- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.

- 23.- Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8 % nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *J Am Podiatric Med Assoc* 2000; 90: 495-501.
- 24.- Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2 % versus 5 % one weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (Suppl 1): 41-43.
- 25.- Reinel D, Clarke C. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5 % in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (Suppl 1): 44-49.
- 26.- Piraccini BM, Sisti A, Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 411-4.
- 27.- Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972;105:263-74.
- 28.- Drake LA, Scher RK, Smith EB, Faich GA, Smith SL, Hong JJ, Stiller MJ. Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:702-4.

Anexo 1

Hoja de Recolección de datos

Estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorizado y controlado con el compuesto de aplicación tópica No. Pa/a/2005/001563 vs. vehículo en pacientes con onicomicosis.

Visita inicial

I DATOS GENERALES

1.(_____) Número de paciente

2.(_____) Expediente

3. Nombre _____

Dirección _____

Teléfono _____

Fecha _____

(_____) Foto inicial

(_____) Examen directo inicial _____

(_____) Cultivo inicial _____

4. (_____) Edad (meses)

5. (_____) Género: 0 Masculino 1 Femenino

6. (_____) Tiempo de evolución (meses)

7. (_____) Tratamiento previo 1 No 2 Si ¿Cuál? _____

8. Fecha de la última aplicación de tratamiento previo _____

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____) Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

0 ausencia

1 leve

2 moderado

3 severo

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 1

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____)Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 2

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____) Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 3

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____) Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 4

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____) Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 5

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____) Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

VISITA 6

9. (_____) Pie izquierdo/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

10. (_____)Pie derecho/Uña afectada

0- Primera

1- Segunda

3- Tercera

4- Cuarta

5- Quinta

11. (_____) Tamaño (mm, largo)

12. (_____) Engrosamiento

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

13. (_____) Fragilidad

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

14. (_____) Estrías longitudinales

o ausencia

1 leve

2 moderada

3 severa

15. (_____) Coloración amarillenta a café oscuro

o es ausencia

1 es leve

2 es moderada

3 es severa

16. (_____) TOTAL DE 12 + 13 + 14 + 15

Observaciones _____

17.- Fecha de terminación del estudio _____

18. (_____-) Motivo de terminación del estudio

- 0- Estudio completo
- 1- Abandono
- 2- Incumplimiento del tratamiento
- 3- Complicaciones
- 4- Otros

(_____) Foto final

(_____) Examen directo final

(_____) Cultivo final

19. (_____) Evaluación del paciente

- 0- Igual
- 1- Casi igual
- 2- Regular
- 3- Bueno
- 4- Excelente

20. (_____) Evaluación del DERMATOLOGO 1

- 0 Igual
- 1 Casi igual
- 2 Regular
- 3 Bueno
- 4 Excelente

21. (_____) Evaluación del DERMATOLOGO 2

- 0 Igual
- 1 Casi igual
- 2 Regular
- 3 Bueno
- 4 Excelente

21. (_____) Valoración final

0 = a Lesión inicial / Igual

1 1 al 25,% de disminución de lámina ungueal afectada / Casi igual

2 26 al 50 % de disminución de lámina ungueal afectada / Regular

3 51 al 75 % de disminución de lámina ungueal afectada / Bueno

4 76 al 100 % de disminución de lámina ungueal afectada / Excelente

22. (_____) Cura micológica

1 SI

2 NO

Observaciones _____

Hoja de registro de apego al tratamiento

Preguntas del Test Morisky-Green-Levine

¿En algún momento ha olvidado aplicarse el tratamiento?	Si	No
¿Le ha sido imposible aplicarse el tratamiento a las horas indicadas por el médico?	Si	No
Cuando ha visto mejoría de su padecimiento ¿dejó de aplicarse el tratamiento?	Si	No
¿Ha dejado de aplicarse el tratamiento porque le ha sentado mal?	Si	No

Si el paciente responde No a todas las preguntas se clasifica como apego al tratamiento, en caso de responder Si a una o más preguntas se clasifica como No apego al tratamiento.

Asistió en tiempo a su cita programada (_____)

Presentó el frasco del tratamiento para reposición o relleno (_____)

Observaciones _____

Hoja de registro de efectos secundarios

Estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorizado y controlado con el compuesto de aplicación tópica No. Pa/a/2005/001563 vs. vehiculo en pacientes con onicomicosis.

1. (_____) Efectos sistémicos

0- Ausentes

1- Presentes

2- Presente

Especifique _____

Tiempo de duración _____

Medidas tomadas _____

2. (_____) Efectos locales

0- Ausentes

1- Presentes

Especifique _____

Tiempo de duración _____

Medidas tomadas _____

Anexo 2

Carta de consentimiento informado

Estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorizado y controlado con el compuesto de aplicación tópica No. Pa/a/2005/001563 vs. vehículo en pacientes con onicomicosis.

México, D.F. a ____ de _____ del _____

A través de este conducto me permito señalar que se me ha informado detalladamente que padezco onicomicosis, la cual es una enfermedad de la uña que se manifiesta por cambios en su apariencia como engrosamiento, coloración amarillenta, etc., secundaria a infestación por hongos.

Se me ha explicado que son lesiones benignas que aumentan progresivamente en la misma uña, afectan a otras uñas o pueden causar tiña pedis, corporal, inguinal, etc. Los tratamientos que se usan actualmente pueden no ser satisfactorios, sin embargo se me explicó que la onicomicosis puede responder a tratamiento tópico si se hace adecuadamente y que este estudio tiene por objetivo comparar la eficacia y seguridad de otro medicamento que no es doloroso, no requiere de limar las uñas ni ocluir y no deja secuelas.

Al aceptar mi participación en el estudio será seleccionado por azar el tratamiento a estudiar y debo seguir las indicaciones que se me han explicado para llevar a cabo el tratamiento.

También se me explicó que si no acepto la participación de mi hijo en el estudio (en el caso de menores de 18 años) seguirá siendo atendido de igual manera con todas las atenciones y que tengo derecho a solicitar el retiro del estudio en el momento en el que yo lo desee (en el caso de menores de 18 años) sin que esto repercuta en la calidad de atención de mi hijo.

Así mismo se me ha hecho saber que la información recabada será confidencial y su publicación será con fines científicos sin aludir específicamente a mi persona.

Atentamente

Nombre del paciente _____

Registro _____ Firma _____

Nombre y firma del Padre o tutor _____

Nombre y firma del investigador responsable _____

Testigo 1 _____

Testigo 2 _____

Tabla 1

Características demográficas de los pacientes del estudio

Tratamiento	Género (N)	Edad		
		Min	Mediana	Max
C40	F (46)	2.83	43	79
	M(19)	5.16	34	70
C20	F (47)	5.25	38	71
	M(18)	1.25	13.1	74

Tabla 2

Agentes aislados en los cultivos con infección mixta

Agente	N
T rubrum + levaduras	7
Mohos No Dermatofitos + levaduras	3
Mohos No Dermatofitos + Patógeno de plantas	1
Mohos No Dermatofitos + T rubrum	1
Mohos No Dermatofitos + T rubrum + levaduras	1
Levaduras + Patógenos de plantas	1
Total	14

Tabla 3

Distribución de los pacientes en función de la severidad inicial y final

Tratamiento	Clasificación Inicial	Clasificación Final			Total
		Leve	Moderado	Severo	
C40	Leve	4 (1.0)	0	0	4
	Moderado	25 (0.78)	7 (0.22)	0	32
	Severo	0	11 (0.69)	5(0.31)	16
	Total	29 (0.56)	18 (0.35)	5 (0.09)	52
C20	Leve	4 (1.0)	0	0	4
	Moderado	18 (0.75)	6 (0.25)	0	24
	Severo	1 (0.05)	18 (0.86)	2 (0.09)	21
	Total	23 (0.47)	24 (0.49)	2 (0.04)	49

Para ambas ramas de tratamiento entre 75% y 78% de pacientes clasificados inicialmente con daño moderado cambiaron a daño leve, y entre 69% y 86% de daño severo a daño moderado. Estos resultados indican una clara tendencia de evolución hacia la mejoría.

Tabla 4

Evolución de la clasificación con base en el cultivo inicial

Tratamiento	Cultivo Inicial	Cultivo Final		Total
		Positivo	Negativo	
a	Positivo	15	21	36
	Negativo	5	15	20
C40*	Positivo	8	10	18
	Negativo	3	8	11
C20**	Positivo	7	11	18
	Negativo	2	7	9

La comparación de los resultados del cultivo inicial vs cultivo final mediante la prueba de McNemar, revela diferencias significativas cuando se incluyen todos los pacientes (a) X^2 8.65 $p=0.003$, en la rama de tratamiento C20 ** X^2 4.92 $p=0.02$ pero no para la rama C40* X^2 2.77 $p=0.09$.

Tabla 5

Respuesta clínica al tratamiento

Respuesta clínica	Tratamiento				Total	
	C20		C40			
Casi igual	11	22%	9	17%	20	20%
Regular	24	49%	28	54%	52	51%
Bueno	8	16%	9	17%	17	17%
Excelente	6	13%	6	12%	12	12%
Total	49		52		101	

La respuesta es similar en ambas ramas de tratamiento, con porcentajes de respuesta clínica buena y excelente de entre 16% y 13%.

Tabla 6

Efecto de las variables de interés sobre la variable de desenlace

Análisis de varianza

Fuente	GL	Suma de cuadrados	Cuadrados Medios	F
Modelo	7	596.46518	85.2093	53.9151
Error	93	146.98036	1.5804	Prob.
C. Total	100	743.44554		<.0001*

Efectos

Fuente	N	GL	Suma de cuadrados	F	Prob.
Edad (años)	1	1	4.23051	2.6768	0.1052
Evolución (años)	1	1	15.25985	9.6555	0.0025*
Tratamiento últimos seis meses [no]	1	1	4.90851	3.1058	0.0813
Puntaje inicial	1	1	231.57638	146.5271	<.0001*
Edad < 34 * evolución (años) < 4	1	1	13.32297	8.4299	0.0046*
Edad < 34 * puntaje inicial < 8	1	1	13.85555	8.7669	0.0039*
T. últimos 6 meses [no] * puntaje inicial < 8	1	1	7.70352	4.8743	0.0297*

El análisis realizado mediante el modelo de regresión jerárquica paso a paso, para valorar el efecto de las variables, edad, tiempo de evolución del padecimiento, tratamiento previo y puntaje inicial; sobre la variable puntaje final (N = 101). Reveló que los pacientes responden mejor al tratamiento, cuando se trata de pacientes menores de 34 años, con tiempo de evolución menor a 4 años, sin tratamiento previo en los seis meses anteriores al inicio del estudio, y con puntaje inicial menor a 8 (clasificación moderado o leve).

Figura 1

Puntaje promedio inicial y final en ambos tratamientos

