

12
25.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ONICOMICOSIS
TRATAMIENTO CON BIFONAZOL - UREA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LEONOR ARAOZ TELLEZ

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALSA DE COPIA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

INTRODUCCION.	6
OBJETIVOS.	8
1.0 GENERALIDADES DE LA UÑA.	9
1.1 La uña: estructura y función.	9
1.2 Formación de la uña.	9
1.3 Conformación de la uña.	9
1.4 Composición química.	10
1.5 Crecimiento de la uña.	11
2.0 ONICOMICOSIS.	13
2.1 Definición.	13
2.2 Sinonimia.	13
2.2.1 Onicomicosis causada por dermatofitos.	13
2.2.2 Onicomicosis causada por hongos levaduriformes.	13
2.2.3 Onicomicosis causada por hongos filamentosos oportunistas.	14
2.3 Clasificación.	14
2.3.1 Clasificación clínica.	14
2.3.1.1 Onicomicosis subungueal distal.	14
2.3.1.2 Onicomicosis superficial.	15
2.3.1.3 Paroniquia candidósica.	15
2.3.1.4 Onixix candidósica.	15
2.3.1.5 Candidosis mucocutánea crónica.	16
2.3.2 Clasificación micológica.	16
2.3.2.1 Onicomicosis por dermatofitos.	16
2.3.2.1.1 Aspectos epidemiológicos.	16
2.3.2.1.2 Patogenia.	18
2.3.2.1.3 Aspectos clínicos.	19
2.3.2.1.4 Diagnóstico diferencial.	20
2.3.2.2 Onicomicosis por hongos levaduriformes oportunistas.	21
2.3.2.2.1 Aspectos epidemiológicos.	21
2.3.2.2.2 Patogenia.	22
2.3.2.2.3 Aspectos clínicos.	23
2.3.2.2.4 Diagnóstico diferencial.	24
2.3.2.3 Onicomicosis por hongos filamentosos oportunistas	25
2.3.2.3.1 Aspectos epidemiológicos.	25
2.3.2.3.2 Patogenia.	27
2.3.2.3.3 Aspectos clínicos.	27
2.3.2.3.4 Diagnóstico diferencial.	28
2.3.2.4 Miscelanea.	28
2.4 Diagnóstico.	28
2.4.1 Diagnóstico de laboratorio.	28
2.4.1.1 Examen directo.	29
2.4.1.2 Cultivos.	29
2.4.1.3 Identificación del agente causal y susceptibilidad frente antifúngicos.	31

3.0 BIFONAZOL.	34
3.1 Propiedades físicas y químicas.	34
3.2 Espectro de acción.	35
3.3 Mecanismo de acción.	35
3.4 Farmacocinética.	36
3.5 Tolerancia.	36
4.0 UREA.	38
4.1 Propiedades físicas y químicas.	38
4.2 Mecanismo de acción.	38
4.3 Farmacocinética.	39
4.4 Tolerancia.	39
5.0 BIFONAZOL-UREA.	40
5.1 Biodisponibilidad.	40
5.1.1 Estudios <u>in vitro</u> .	40
5.1.2 Estudios <u>in vivo</u> .	41
5.2 Tolerancia y toxicología.	42
5.2.1 Estudios <u>in vivo</u> .	42
5.2.2 Tolerancia.	42
5.2.3 Toxicidad en la reproducción.	43
5.3 Experiencia clínica con bifonazol-urea.	44
6.0 METODOLOGIA.	50
6.1 Selección de pacientes.	50
6.1.1 Criterios de inclusión.	50
6.1.2 Criterios de exclusión.	51
6.2 Variables registradas en los pacientes.	51
6.3 Indicaciones para el tratamiento.	52
6.4 Evaluación.	53
6.5 Valoración del tratamiento.	53
6.5.1 Evaluación clínica.	53
6.5.2 Valoración micológica.	54
6.5.3 Criterios para la evaluación micológica.	55
6.5.4 Criterios para la evaluación global.	56
6.5.5 Tolerancia.	56
6.6 Ensayos micológicos adicionales.	57
7.0 RESULTADOS.	59
7.1 Características de los pacientes.	59
7.2 Localización de la uña testigo.	59
7.3 Duración de la onicomiosis; (uña testigo).	60
7.4 Grado de afección de la uña testigo.	61
7.5 Tiempo necesario para desprendimiento de la uña testigo.	61
7.6 Duración del tratamiento con bifonazol.	62
7.7 Control clínico de las uñas testigo.	62
7.8 Tiñas concomitantes.	62
7.9 Resultados en las diferentes fases del tratamiento.	63
7.10 Cultivos al inicio del tratamiento (uña testigo).	63
7.11 Eventos adversos.	64
7.12 Pruebas de sensibilidad <u>in vitro</u> .	65

7.13 Evaluación global.	65
8.0 CONCLUSIONES.	66
9.0 BIBLIOGRAFIA.	68

INTRODUCCION

La onicomicosis es una entidad que afecta las uñas tanto de las manos como de los pies, incluye una serie de padecimientos con diversas etiologías, como hongos patógenos y oportunistas, son enfermedades sumamente frecuentes, se calcula que lo padecen aproximadamente el 30% de la población en general, tienen una distribución mundial, afectan a uno u otro sexo por igual y predominan en la edad adulta, aunque se observan casos en niños.

Las infecciones micóticas ungueales representan un problema terapéutico, pues si bien es cierto, se cuenta con una gran cantidad de antimicóticos que son efectivos contra la mayoría de hongos causantes de las onicomicosis, cuando se utilizan por vía sistémica como en el caso de la griseofulvina y el ketoconazol deben ser por tiempos prolongados hasta queratopoyesis, es decir hasta el recambio total de la uña, que en ocasiones puede ser más de un año, esto conlleva a frecuentes abandonos de la terapéutica, por el tiempo prolongado, costo o los efectos adversos, así como a constantes recidivas.

La terapia tópica por lo regular ha fracasado, no por la ineffectividad de los antimicóticos en sí, sino por no contar con un vehículo que penetre en el plato ungueal, estructura que es sumamente compacta y rígida.

A través de los años se han utilizado una serie de productos tópicos, algunos de ellos incluyen un antimicótico con un vehículo penetrante tales como: miconazol, tioconazol, ciclopiroxolamina y recientemente la amorolfina. El otro grupo abarca productos que

Eliminan la queratina parasitada, sin que contenga un antimicótico, los más utilizados han sido: ácido salicílico, yoduro de potasio y urea. Los resultados con ambas terapias han sido pobres y hasta la actualidad siguen siendo los tratamientos sistémicos los más empleados y efectivos, como griseofulvina, ketoconazol, itraconazol y terbinafina.

El presente estudio tiene como objetivos el valorar una terapia tópica, que combina un queratolítico como lo es la urea (40%), con el bifonazol, antimicótico tópico de amplio espectro.

Este nuevo tratamiento tendrá la ventaja de utilizarse tópicamente con una primera fase que retire la uña parasitada y el posterior empleo del antimicótico tópico, de manera que hipoteticamente se podrá reducir el tiempo de terapia.

OBJETIVOS.

Obtener un método alternativo de uso tópico en el tratamiento de la onicomicosis.

Ensayar y probar la eficacia del ungüento bifonazol-urea para la onisectomía atraumática, seguido por la aplicación de bifonazol crema en el lecho ungueal, para la erradicación del agente causal.

Evaluar la tolerancia del medicamento local, mostrada por las sustancias ensayadas (bifonazol-urea, bifonazol crema).

Aislar y tipificar los agentes etiológicos de las onicomicosis en estudio.

Correlacionar los resultados obtenidos de la terapéutica empleada, con pruebas de sensibilidad in vitro con bifonazol, sobre los hongos aislados.

1.0 GENERALIDADES DE LA UÑA.

1.1 LA UÑA: ESTRUCTURA Y FUNCION.

La uña es un anexo de la piel; compuesta de una lámina o placa córnea dura, aplanada y de superficie generalmente convexa, que junto con el tejido circundante de la falange distal forma una unidad funcional integradora del tacto y la prensión, las características de la uña pueden modificarse debido a factores ambientales y mantiene relación con las funciones del resto del organismo (1,2).

1.2 FORMACION DE LA UÑA.

La génesis de la uña se lleva a cabo en la matriz ungueal, tejido especializado que se encuentra entre el fondo de la bolsa y la lúnula; contiguo a ésta se localiza el lecho ungueal, que es una capa transformada del corión; la uña está fija por su cara inferior con el corión hasta el hiponiquio. Se denomina hiponiquio a la parte de la epidermis dorsal entre el lecho ungueal y pliegue de este o perioniquio, que cubre el perímetro de la uña por su parte proximal y los lados. El segmento del perioniquio dorsal que recubre la parte proximal de la uña y la matriz subyacente forma la laminilla epitelial adherida a la superficie ungueal, llamada cutícula (1,3). Ver fig. 1.

1.3 CONFORMACION DE LA UÑA.

En condiciones fisiológicas la superficie de la lámina ungueal es lisa y de color rosa claro, debido a la irrigación capilar del corión. La lúnula es un fragmento o espacio de 1 a 3 mm distales

a la cutícula en forma de media luna y de color blanquecino. La extensión superficial y el grosor de la uña varían dependiendo de la edad, características individuales y de los diferentes dedos.

Histológicamente la uña está formada por una capa superior de células aplanadas, densas y alargadas, denominada uña dorsal o capa externa ungueal y una interna o profunda, más gruesa, con células de aspecto cuboide, llamada uña interna. A la parte libre de la uña se adhiere una tercera capa resultante de la liberación del hiponiquio. En el lecho ungueal puede apreciarse en cierta extensión un depósito de queratina, producida en esta área a lo largo de la placa ungueal (1).

1.4 COMPOSICION QUIMICA.

La uña químicamente está compuesta por α queratina dura, formada por aminoácidos de cadena larga, situados perpendicularmente al eje de crecimiento ungueal, unidos por diversos enlaces intercatenarios que le confieren estabilidad y dureza.

La queratina está compuesta por las siguientes fracciones:

- 1) proteína α fibrilar pobre en azufre.
- 2) matriz proteica globular rica en azufre.
- 3) segunda matriz proteica rica en azufre.

Otros componentes de la lámina ungueal son: El agua en una proporción del 7 al 16% que depende de la edad del individuo, del grado higrométrico del ambiente, de los lípidos (colesterol, fosfolípidos, y ac. grasos) que le confieren estabilidad y dureza; además de algunos oligoelementos como Fe, Cu, Zn, Mn y Ca, éste

último a diferencia de lo que se pensaba no guarda relación con la dureza (2).

1.5 CRECIMIENTO DE LA UÑA.

Siempre y cuando no haya un factor traumático o patológico, la onicogenesis continua por toda la vida, la velocidad de crecimiento disminuye a medida que aumenta la edad, el promedio varia de 0.5 a 1.2 mm/semana. Existen otros factores que pueden influir, como son la estación del año, microtraumas, circulación sanguínea, sobrecarga fisiológica, ocupación, las alteraciones hormonales y neurológicas. Normalmente las uñas de las manos crecen a mayor velocidad que las de los pies. (1,2).

ANATOMIA UNGUEAL

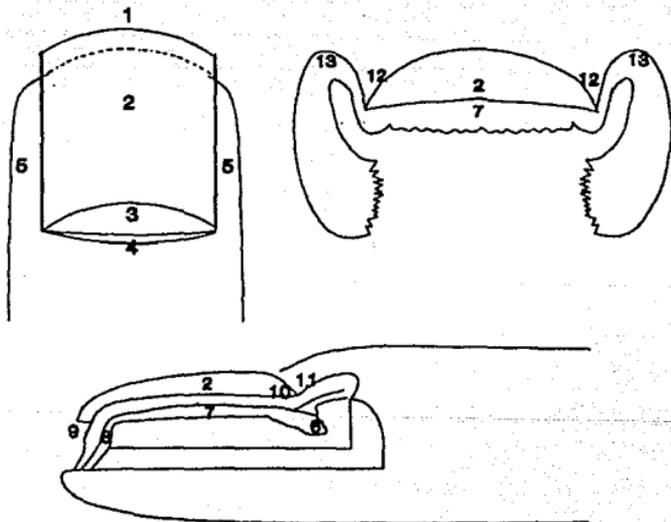


Fig. 1. Anatomía ungueal. 1.- Margen libre; 2.- Lámina ungueal; 3.- lámina; 4.- cutícula; 5.- perioniquio; 6.- matriz; 7.- lecho ungueal; 8.- hiponiquio; 9.- surco distal; 10.- eponiquio; 11.-surco proximal; 13.- raedete ungueal. (3,8).

2.0 ONICOMICOSIS.

2.1 DEFINICION.

Es una entidad sindrómica, crónica que afecta el aparato ungueal, tanto de los pies como de las manos, causada por diversos hongos, dentro de los cuales destacan: dermatofitos, hongos levaduriformes y filamentosos (mohos). (4,5,7,8,9,10).

2.2 SINONIMIA.

Depende de la entidad clínica y del agente etiológico.

2.2.1 ONICOMICOSIS CAUSADA POR DERMATOFITOS.

- Onicomicosis dermatofítica
- *Tinea unguium*
- Tiña de la uña
- Onicomicosis subungueal proximal
- Onicomicosis subungueal distal

si afecta sólo la superficie de la uña:

- Leuconiquia micótica
- Onicomicosis superficial blanca

2.2.2 ONICOMICOSIS CAUSADA POR HONGOS LEVADURIFORMES.

- Candidosis ungueal
- Onicomicosis candidósica (1,4,5,6,7,8,9,10).

2.2.3 ONICOMICOSIS CAUSADA POR HONGOS FILAMENTOSOS OPORTUNISTAS.

Debido a que no es posible diferenciarla de la onicomicosis por dermatofitos, la sinonimia es la misma excluyendo a la parte de onicomicosis superficial.

2.3 CLASIFICACION.

Debido a que las onicomicosis se pueden clasificar con base en diversos criterios, se han propuesto varios modelos, los que en general se basan en dos aspectos principales: clínicos y micológicos.

2.3.1 CLASIFICACION CLINICA.

La mayoría de las clasificaciones clínicas modernas se apoyan en la de Zaias (4,11), quien dividió a la onicomicosis en 4 tipos:

- 1) Onicomicosis subungueal distal.
- 2) Onicomicosis superficial blanca.
- 3) Onicomicosis subungueal proximal.
- 4) Onicomicosis candidósica.

Basándose en la clasificación anterior se proponen algunas modificaciones encuadrando la onicomicosis en los siguientes tipos:

2.3.1.1 ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL.

Fue descrita desde 1860 por Mahon (5). Es la forma clínica más frecuente. En esta variedad el hongo afecta el borde libre de la uña, el hiponiquio y se extiende al lecho ungueal, pero no invade la matriz. Son características de esta entidad clínica la

hipercuerosis y la onicólisis. La uña se vuelve opaca, estriada y cambia de color tornándose amarilla, verdosa o marrón (8,9,10).

2.3.1.2 ONICOMICOSIS SUPERFICIAL.

Ravaut y Rabeau describieron el padecimiento en 1921; Jessner la denominó *Leuconiquia tricoftica* en 1922; en 1926, Rost usó por primera vez el término *Leuconiquia micótica* (5). Representa el 2% de las onicomicosis. Se inicia en la superficie de la uña, con la aparición de máculas blanquecinas, que confluyen e invaden la totalidad de la misma. El color blanco es característico, pero pueden presentarse coloraciones amarillas o marrón negruzcas.

2.3.1.3 PARONIQUIA CANDIDOSICA.

Descrita por Dubendorfer en 1904 (5). Es la forma clínica más común, representa el 70% de los casos.

Se inicia en el borde lateral o proximal, con dolor, eritema periangueal (lo que se expresa clínicamente como perionixis) y escaso prurito; en ocasiones puede observarse exudado purulento.

Secundariamente se ve afectada la lámina ungueal, tornándose opaca, despulida y estriada; en casos no tratados puede evolucionar hasta onicodistrofia (7,8,9,10).

2.3.1.4 ONIXIS CANDIDOSICA.

Esta es una variedad menos frecuente, se reporta en el 30% de los casos. Se inicia por el borde libre, provocando desprendimiento de la uña (onicólisis). La uña se vuelve opaca, estriada y se observan cambios de color que van de amarillo a verde. El paciente refiere intenso prurito y ardor (7,8).

2.3.1.5 CANDIDOSIS MUCOCUTANEA CRÓNICA.

Es una rara entidad. Se caracteriza por la existencia de infecciones crónicas, recurrentes y persistentes de la piel, mucosas y uñas. Se relaciona con trastornos aún no bien definidos de la respuesta inmunitaria. La paroniquia crónica genera una invasión de la lámina que evoluciona a onicodistrofia (1,8,10).

2.3.2 CLASIFICACION MICOLOGICA.

Se basa en la identificación del agente etiológico e incluye aspectos que no se consideran en la clasificación anterior.

Se describen dentro de esta clasificación cuatro formas importantes:

- 1) Onicomicosis causada por dermatofitos.
- 2) Onicomicosis causada por hongos levaduriformes oportunistas.
- 3) Onicomicosis causada por hongos filamentosos oportunistas.
- 4) Miscelánea.

2.3.2.1 ONICOMICOSIS POR DERMATOFITOS.

2.3.2.1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

- Epidemiología. Es una entidad cosmopolita de distribución universal; es una de las micosis más frecuentes en la consulta dermatológica general, representa aproximadamente el 10% (8,9,10).

- Etiología. Los dermatofitos aislados con mayor frecuencia son *Trichophyton rubrum* 87% y *Trichophyton mentagrophytes* en menor porcentaje y en raras ocasiones *Epidermophyton floccosum* (5,8,9,10).

De ellos *T. rubrum* es un dermatofito antropofílico cosmopolita estricto; *T. mentagrophytes* en cambio es un claro ejemplo de evolución y adaptación algunos autores lo consideran como un dermatofito geofílico (aislado de la tierra); pero existen cepas adaptadas a infectar al hombre de forma estricta e irreversible; por lo anterior, representa una especie nueva denominada *T. interdigitale* pero para otros sólo representa una variedad considerándolo como *T. mentagrophytes var. interdigitale*. (7,10).

- Fuente de infección. Por lo general la transmisión se lleva a cabo a través de fomites como: calcetines, sábanas, zapatos, toallas, etc. También puede ser de forma directa de hombre a hombre (12).

- Edad y sexo. Respecto a los individuos susceptibles a contraer la infección, se observa una mayor predisposición en personas mayores de 20 años, con incidencia mayor después de los 40, siendo poco frecuentes en la niñez y la adolescencia (13,14).

Se presenta en ambos sexos, predominando el masculino sobre el femenino en una proporción de 2:1.

- Raza. No se observa susceptibilidad de raza, pero si se ha observado cierta predisposición genética e inmunológica (7,10).

- Ocupación. Se observa en deportistas, obreros y personas que usan baños comunitarios. Ultimamente se ha detectado una gran incidencia en amas de casa, lo que se atribuye no al factor ocupacional, sino a que acuden con mayor frecuencia a la consulta médica.

- Factores predisponentes. La onicomicosis se ve favorecida por una serie de factores de riesgo :

- Traumatismos: crónicos, manicuras incorrectos y uso de cosméticos para uñas.
- Mala higiene.
- Edad superior a 20 años.
- Uso de zapatos deportivos o de plástico.
- Calor, humedad, maceración.
- Enfermedad vascular periférica.
- Endocrinopatías: Diabetes mellitus.
- Inmunodeficiencias.
- Dermatitis micológicas preexistentes (7,8,9,10,15).

2.3.2.1.2 PATOGENIA.

El padecimiento se inicia de manera secundaria a tiñas de pies, manos y cuerpo, por el contacto de las esporas con los bordes libres de la uña (7).

Los dermatofitos tienen capacidad de infección primaria, aunque pueden infectar de manera secundaria uñas ya enfermas; son capaces de invadir el aparato ungueal a través de tres vías: hiponiquio, eponiquio y lámina ungueal (8). Ver fig. 2

En la onicomicosis subungueal distal y lateral, el hongo afecta el hiponiquio y se extiende al lecho y plato ungueal por una red de túneles escavados de la queratina dura, que se conocen con el nombre de retículo transversal de Alkiewicks (1,9); sin embargo no invade la matriz debido a que es saprófito (se alimenta sólo de materia orgánica muerta).

La forma proximal comienza por la lúnula; afecta el eponiquio y la parte proximal de la uña o plato ungueal. En general el ataque sigue la contracorriente del crecimiento ungueal. el hongo irrita el lecho y estimula la producción de queratina suave, esta y los detritus son un medio fértil para el crecimiento fúngico (16).

La onicomicosis superficial, comienza en cualquier sitio de la uña; en el centro, cerca de la lúnula, en el borde libre o en los pliegues laterales. En ocasiones la infección ya establecida se extiende para afectar toda la superficie o puede limitarse a una zona. Parece haber dos mecanismos de destrucción ungueal:

- 1) Por penetración de corneocitos.
- 2) Por separación mecánica de las láminas ungueales.

Aunque dichos mecanismos aun no están bien definidos (4,5,7,9,10).

2.3.2.1.3 ASPECTOS CLINICOS.

Los dermatofitos afectan indistintamente las uñas de las manos o de los pies en una proporción de 1:4 (17); invaden generalmente la uña del primer dedo del pie. pero pueden afectar varias uñas en forma simultánea y en ocasiones salteada (5).

Las características clínicas dependen del sitio donde se inicie la invasión del hongo, se observan las siguientes formas:

- 1) Onicomicosis subungueal distal.
- 2) Onicomicosis subungueal proximal.
- 3) Onicomicosis superficial.

Las dos primeras formas clínicas son producidas principalmente por *T. rubrum*; mientras que en la tercera se aísla con

mayor frecuencia *T. mentagrophytes* aunque también puede encontrarse *T. rubrum*.

En general la uña se ve estriada, opaca, polvosa, con hiperqueratosis y cambios de color. En la variedad superficial, generalmente se observan placas blanquecinas, pero pueden presentarse otras coloraciones, marrón o marrón-negruzcas (8).

Otra complicación común en la infección por *T. rubrum* es la ruptura y separación de la parte distal de la lámina, la cual deja una base delgada, arrugada y con bordes rasgados. Se presenta con mayor frecuencia en las uñas de las manos (5).

2.3.2.1.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

- Onicomicosis por: *Candida*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus*,
Geotrichum.
- Psoriasis.
- Paroniquia congénita.
- Acrodermatitis persans.
- Dermatitis exfoliativa crónica.
- Eccema crónico.
- Liquen plano.
- Exostosis subungueal.
- Deficiencias vitamínicas.
- Onicotilomanías (7,8,9,10,18).
- Leuconiquia no tricofítica (19).

VIAS DE INVASION DERMATOFITICA.

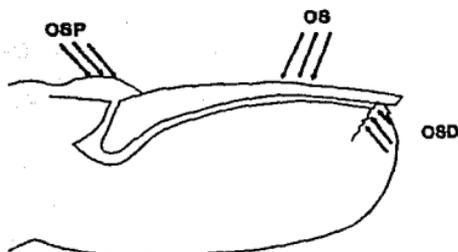


Fig. 2. Vías de invasión dermatofítica. OSD: onicomicosis subungueal distal; OSP: onicomicosis subungueal proximal; OS: onicomicosis superficial. (8).

2.3.2.2 ONICOMICOSIS POR HONGOS LEVADURIFORMES OPORTUNISTAS.

2.3.2.2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

- Frecuencia. Entre las diferentes localizaciones de la candidosis, la localización ungueal ocupa el 35% (9). La invasión de la uña por otras entidades es poco frecuente.

- Etiología. El género *Candida* se considera el principal agente etiológico, pero se han aislado otros géneros como: *Geotrichum*, *Pityrosporun* y *Rhodotorula*.

Las especies causantes son por orden de frecuencia: *C. albicans*, *C. parapsilopsis*, *C. tropicalis*, *C. kruseii*, *Geotrichum candidum*, *P. ovale* y *P. orbiculare* (5,7,8,9,10).

- Fuente de infección. El foco de infección no siempre puede ser demostrado. puede provenir de candidosis superficiales, principalmente de pliegues, o por contacto con reservorios donde *Candida* es flora habitual como en: boca, intestinos y vagina.

- Edad y sexo. Esta entidad se observa raramente en niños. La mayor incidencia se presenta después de los 20 años, siendo más frecuente en mujeres (76%) que en hombres (24%) (9).

- Ocupación. Se observa principalmente en amas de casa, ya que la humedad, maceración e irritación ocasionada por detergentes actúan como factores predisponentes. Se reportan casos en despatadoras de fresas (20), limpiadoras de pescado, enfermeras, empleados y estudiantes (7,12).

- Raza. No se observa susceptibilidad de raza, sin embargo, juega un papel importante la predisposición genética e inmunológica.

- Factores predisponentes. Es un padecimiento de tipo oportunista, por lo que se ve favorecido por múltiples factores locales, generales, iatrogénicos e inmunológicos. Entre los que destacan:

- Factores químicos y mecánicos: pedicura, manicura, etc.
- Humedad, oclusión y maceración.
- Hiperhidrosis.
- Endocrinopatías.
- Inmunodeficiencias.
- Uso de corticosteroides.
- Enfermedad de Addison (5,7,9,10,15,21).

2.3.2.2.2 PATOGENIA.

En la paroniquia candidiósica, la barrera ejercida por los pliegues ungueales laterales y proximales, es destruida por la exposición constante con los factores predisponentes, originando una separación entre el pliegue y la lámina ungueal; de esta forma se

crea un medio fértil para el crecimiento de múltiples microorganismos, esto junto con los factores antes citados, aumentan la ruptura de dicha barrera, provocando inflamación, lo anterior es aprovechado por el hongo para producir la infección. Ver fig. 3.

La distrofia y cambios ungueales, son secundarios al daño de la matriz, debido a que el hongo no posee enzimas capaces de desorganizar la sustancia ungueal.

Otras formas clínicas menos frecuentes son: La subungueal proximal, que es secundaria a la paroniquia, afecta los bordes laterales y en ocasiones la totalidad de la uña; la onixis candidósica, que comienza con la invasión del surco distal y con aire bajo el plato ungueal y la oniquia primaria, más rara aún, se encuentra y disemina rápidamente en pacientes inmunocomprometidos (5,7,9,10).

2.3.2.2.3 ASPECTOS CLINICOS.

Las manos se ven afectadas con mayor frecuencia (70-85%) (10) en particular el dedo medio, probablemente por la limpieza ano-rectal, contacto con reservorios de *Candida* vaginales e intestinales. La entidad es rara en pies y aun más la forma mixta, en pies y manos (7,10).

Al igual que la onicomicosis causada por dermatofitos, las formas clínicas dependen del lugar de invasión primaria:

- 1) Paroniquia candidósica.
- 2) Onixis candidósica.
- 3) Oniquia primaria.
- 4) Onicomicosis superficial.

En la paroniquia candidósica se observa inflamación del pliegue ungueal con eritema, tumefacción, dolor al tacto y exudado purulento. puede afectar la lámina ungueal por vecindad, lo que se traduce como surcos transversales, cambios de color, erosión y reducción de su tamaño. El agente etiológico aislado es generalmente *C. albicans*.

La onixis candidósica se caracteriza por el desprendimiento de la uña (onicólisis), la uña toma un color gris-amarillento. Las especies aisladas principalmente son: *C. parapsilopsis* y *C. tropicalis*. La oniquia primaria se observa sólo en candidosis mucocutánea crónica por *C. albicans*.

La forma blanca se ve principalmente en niños y puede curar espontáneamente. (8,9,10).

La onicomicosis causada por *G. candidum*, *P. ovale* y *P. orbiculare* se manifiestan de manera similar a las de *Candida sp.*, es decir invaden preferentemente las uñas de las manos, cursan con perionixis o bien en forma de onicólisis (5,7).

Las formas clínicas se describen con más detalle en la clasificación anterior.

2.3.2.2.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

- Tiña de las uñas, onicomicosis por hongos levaduriformes y mohos.
- Melanoma subungueal.
- Infecciones bacterianas.
- Dermatitis por contacto.
- Deficiencias vitamínicas.

- Liquen plano.
- Psoriasis subungueal (7,18).

SECUENCIA PATOGENICA DE LA PARONIQUIA CANDIDOSICA.

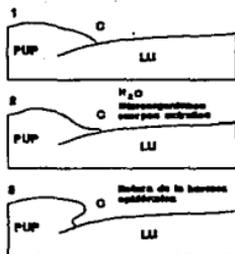


Fig. 3. Secuencia patológica de la paroniquia candidótica. 1. Relación anatómica natural entre pliegue ungueal cutícula y lónula. 2. Defecto de la unión cutícula-lámina por acción de diversos agentes. 3. Ruptura de la barrera epidérmica, introducción de agentes y comienzo de la infección. LU: lónula; C: cutícula; PUP: pliegue ungueal proximal. (8).

2.3.2.3 ONICOMICOSIS POR HONGOS FILAMENTOSOS OPORTUNISTAS.

2.3.2.3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

- Frecuencia. Es una rara entidad, representa aproximadamente del 1.5 al 6% de las onicomicosis (10). En los últimos años se ha incrementado el número de casos, este aumento se puede atribuir más bien, a mejores métodos de diagnóstico, que a un aumento real.

- Etiología. Los hongos filamentosos o mohos aislados principalmente pertenecen a los géneros: *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Acremonium* (*Cephalosporium*), *Aspergillus* y *Penicillium*, sin embargo, cada día aumentan las listas de agentes causantes de onicomicosis (8).

AGENTES CAUSANTES DE ONICOMICOSIS.

Hifomicetos	<i>Botryodiplasia theobromae</i>
<i>Acremonium</i> sp. (<i>Cephalosporium</i> sp.)	<i>Curvularia lunata</i>
<i>Alternaria</i> spp	<i>Fusarium</i> spp
<i>A. hirsuta</i>	<i>F. oxysporum</i>
<i>A. alternata</i>	<i>Hendersonula terulaidea</i>
<i>A. tenuis</i>	<i>Penicillium</i> sp.
<i>Aspergillus</i> spp	<i>Pseudoeurotium ovalis</i>
<i>A. candidus</i>	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
<i>A. glaucus</i>	<i>Scytalidium hyalinum</i>
<i>A. ochraceus</i>	<i>Phyllostictina sydowi</i>
<i>A. ustus</i>	<i>Pyrenochaeta unguis-hominis</i>
<i>A. flavus</i>	
<i>A. nidulans</i>	
<i>A. sydowi</i>	
<i>A. versicolor</i>	
<i>A. fumigatus</i>	
<i>A. niger</i>	
<i>A. terreus</i>	
<i>Cladosporium</i> sp.	
<i>Drechslera cactivora</i>	

Tabla 1. Relación de hongos filamentosos oportunistas aislados de onicomicosis (8,9,10,16).

- Fuente de infección. Por lo general es desconocida, aunque se sabe que dichos hongos son parásitos de plantas, insectos, o se han aislado del suelo y detritus (22).

- Edad y sexo. Se observan en pacientes jóvenes, pero predominan en personas de más de 60 años.

No se presentan diferencias significativas en cuanto al sexo.

- Raza. No se observa susceptibilidad de raza.

- Ocupación. No hay reportes de influencia ocupacional.

- Factores predisponentes. Los más importantes para este padecimiento son: Traumatismos, condiciones anatómicas específicas y enfermedad vascular periférica. En general son los mismos que para dermatofitos.

2.3.2.3.2 PATOGENIA.

El carácter potencialmente patógeno de este grupo heterogéneo de hongos no está aún bien documentado, lo que ha ocasionado frecuentes errores de diagnóstico y terapia.

Es común encontrar onicomicosis mixtas por dermatofitos y mohos, en estos casos el patógeno es el dermatofito y el moho es saprófito, aunque el cuadro clínico sea causado por la combinación de ambos (8,23).

2.3.2.3.3 ASPECTOS CLINICOS.

Dichos hongos afectan indistintamente las uñas de las manos o de los pies, pero invaden preferentemente la uña del primer dedo del pie. Las especies pueden presentar algunas preferencias, un ejemplo lo representan *Hendersonula toruloidea* que afecta preferentemente las uñas de las manos y *Scytalidium hyalinum* en los pies (24).

Clinicamente las lesiones son similares a las producidas por dermatofitos, las uñas se ven estriadas, opacas, polvosas y pierden consistencia. Todos ellos son capaces de producir cromoniquia : *Fusarium* da color blanco o negro, *Scopulariopsis* café o blanco y *Aspergillus* café o verde (9). Inclusive pueden dar formas clínicas específicas, por ejemplo:

La onicomicosis subungueal distal es producida principalmente por: *Aspergillus terreus*, *Acremonium* sp. (*Cephalosporium* sp.), *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium hyalinum*, *Hendersonula toruloidea*.

La onicomicosis superficial es causada por: *Aspergillus terreus* y *Fusarium oxysporum* principalmente. Y la onicomicosis

subungueal proximal por: *Acremonium* sp. (*Cephalosporium* sp.) y *Fusarium oxysporum* (8).

2.3.2.3.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Debido a que las onicomicosis causadas por hongos filamentosos oportunistas no se pueden diferenciar de las producidas por dermatofitos, el diagnóstico diferencial es el mismo (7,18).

2.3.2.4 MISCELANEA.

Dentro de esta parte de la clasificación no se agrupan hongos dermatofitos ni oportunistas, sino microorganismos con carácter patógeno propio, que por efectos de contigüidad a micosis subcutáneas pueden invadir la uña, entre estos encontramos a *S. schenckii* causante de esporotricosis, *F. pedrosoi* principal agente causal de cromomicosis y *T. concentricum* que a pesar de ser un dermatofito que afecta selectivamente a la piel lampiña, en casos crónicos de Tokelau puede provocar daños ungueales.

Es importante mencionar que en el caso de la cromomicosis, el examen de la uña no revela células fumagoides sino filamentos (7).

2.4 DIAGNOSTICO.

Se basa en la clínica mencionada anteriormente y en la confirmación micológica.

2.4.1 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El estudio micológico se basa en tres puntos principales:

- 1) Examen directo (microscópico).
- 2) Cultivo micológico.

3) Identificación del agente causal y susceptibilidad frente a antifúngicos (8,25).

2.4.1.1 EXAMEN DIRECTO.

- Toma de muestras. Se toma con un bisturí el polvo y fragmentos de la uña parasitada. En las tiñas crónicas es importante tomar de las partes más internas, profundizando hacia el lecho, con el fin de evitar falsos negativos.

- Estudio microscópico. Al microscopio se observa la presencia de filamentos hialinos, tabicados y ramificados o elementos levaduriformes dispuestos en nidos o pseudofilamentos, que hacen compatible el diagnóstico de onicomycosis (5,9).

En ocasiones se observan elementos de fructificación diferencial por ejemplo: Cuando las muestras provienen de onicomycosis por dermatofitos se observan abundantes filamentos con artrosporas redondas y dispuestas en cadenas "arrosariadas", se piensa que son propias de *T. rubrum*. Así la presencia de *Scopulariopsis brevicaulis* puede sospecharse por la presencia de grandes esporas de doble membrana y filamentos (7,8).

2.4.1.2 CULTIVOS.

Los medios de cultivo rutinarios para el aislamiento del agente causal son: Saboraud y agar micosel (Saboraud + cicloheximida) (7,8). Es importante sembrar en ambos medios, ya que la cicloheximida impide el crecimiento de mohos y dificulta el de *E. floccosum* (22).

Las colonias se desarrollan en un periodo de 10 a 15 días incubadas a 25-28°C, pero se desechan hasta los 30 días. Se pueden

utilizar otros medios como: Extracto de levadura, papa dextrosa agar, DTM (Dermatophyte Test Medium) (7).

El método óptimo de confirmación es el cultivo, pero tiene el inconveniente de resultar con frecuencia negativo a pesar de que la observación microscópica o examen directo haya resultado positivo. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con los siguientes factores:

a) Escaso material significativo por inadecuada recolección de muestras.

b) Bajo recuento de elementos fúngicos viables.

c) Empleo sistemático de medios de cultivo con cicloheximida que inhiben el crecimiento de hongos oportunistas.

d) Acción inhibitoria sobre el crecimiento fúngico de la flora bacteriana existente (8).

Los autores (26) que reportan un mayor porcentaje de cultivos positivos, aproximadamente 80%, recomiendan tomar en cuenta las siguientes medidas:

a) Lavar el área afectada cuando se observe muy contaminada.

b) Tomar muestras para cultivo de la zona en donde el examen directo fue positivo.

c) Utilizar medios de cultivo preparados recientemente (que tengan menos de un mes).

d) Sembrar cuatro o cinco tubos, pues no en todos crece el agente causal.

e) Evitar corrientes de aire en el momento de sembrar.

2.4.1.3 IDENTIFICACION DEL AGENTE CAUSAL Y SUSCEPTIBILIDAD FRENTE A ANTIFUNGICOS.

Se realiza mediante el estudio de las características macroscópicas y microscópicas, para éstas últimas es de gran utilidad realizar microcultivos.

En el caso de los hongos levaduriformes son importantes las pruebas bioquímicas.

El estudio de la sensibilidad a antifúngicos se realiza mediante técnicas de dilución en medios líquidos o con sensibiliscos en cultivo uniforme sobre caja Petri.

La siguiente tabla solamente muestra las características macroscópicas y microscópicas generales de los principales microorganismos causantes de onicomycosis.

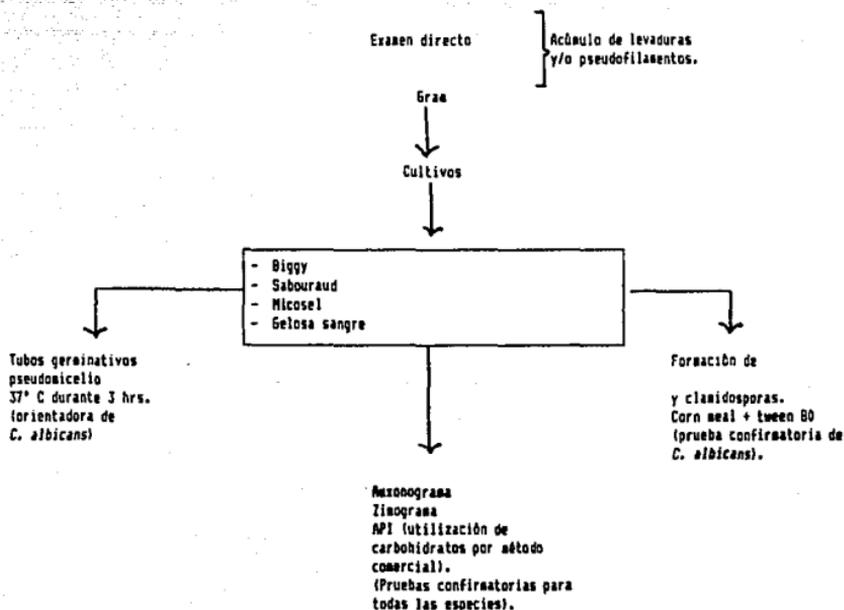
CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS Y MICROSCÓPICAS DE LOS PRINCIPALES AGENTES CAUSANTES DE ONICOMICOSIS.

	CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS	CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS
<i>T. rubrum</i>	<p>‡ microconidias en "cruz de lorena"</p> <p>‡‡‡ microconidias alternas.</p> <p>‡ macroconidias en forma de puro.</p>	<p>colonia blanca vellosa o pulverulenta.</p> <p>pigmento rojo.</p>
<i>T. mentagrophytes</i>	<p>‡ microconidias alternas</p> <p>‡‡‡ microconidias sueltas</p> <p>‡‡ microconidias en forma de puro</p> <p>zarcillos y espirales.</p>	<p>colonia blanca vellosa o pulverulenta.</p> <p>sin pigmento.</p>
<i>E. floccosum</i>	<p>macroconidias en forma de puro</p> <p>clamidosporas.</p>	<p>colonia beige cerebriforme</p> <p>pigmento amarillo verdoso</p>
<i>S. brevicaulis</i>	<p>microconidias redondas</p> <p>espiculadas</p> <p>conidioforos y esterigmas</p>	<p>colonia blanca-beige</p> <p>aterciopelada, polvosa seca, cerebriforme.</p> <p>sin pigmento.</p>
<i>Fusarium</i> sp.	<p>macroconidias fusiformes</p> <p>conidioforos delgados</p>	<p>colonia inicialmente blanca,</p> <p>con el tiempo se torna naranja o lila violeta, vellosa seca.</p> <p>pigmento naranja o violeta.</p>
<i>A. terreus</i>	<p>microconidias redondas.</p> <p>cabeza aspergilar: conidioforos largos, vesículas redondas y dos series de esterigmas.</p>	<p>colonia blanca-beige</p> <p>plana polvosa o granulosa.</p> <p>sin pigmento.</p>
<i>A. fumigatus</i>	<p>microconidias redondas</p> <p>cabeza aspergilar: conidioforos cortos, vesícula seoirredonda con una sola serie de esterigmas en disposición de 180°.</p>	<p>colonia verde con halo micelial blanco, plana, polvosa,</p> <p>sin pigmento.</p>
<i>A. niger</i>	<p>microconidias redondas o elípticas</p> <p>cabeza aspergilar: conidioforos largos, vesícula redonda y dos series de esterigmas dispuestas en ángulo de 360°.</p>	<p>colonia blanca-amarillenta,</p> <p>con el tiempo se torna negra,</p> <p>pulverulenta</p> <p>sin pigmento</p>

Tabla 2. Características de los principales agentes causantes de onicomicosis (7,27).
 ‡ escasas; ‡‡ abundantes; ‡‡‡ muy abundantes.

Los hongos levaduriformes son prácticamente iguales macroscópica y microscópicamente, por lo que para su identificación se requiere estudiar sus características bioquímicas y biológicas (7).

SECUENCIA PARA TIPIFICACION DEL GENERO CANDIDA.



3.0 BIFONAZOL.

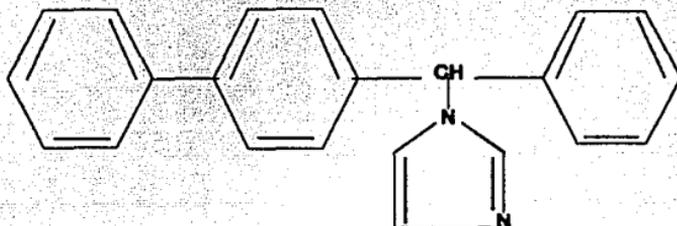
El bifonazol es un derivado imidazólico, no halogenado, sintetizado por Bayer AG. BAY h 4502 (28,29,30,31).

Denominación según UIPAC: 1[alfa-(4-bifenil)-bencil]imidazol

Fórmula empírica: $C_{22}H_{18}N_2$

Peso molecular: 310.4

Fórmula estructural:



3.1 PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.

El bifonazol es un polvo blanco de aspecto cristalino, con un punto de fusión de 145-151°C, es una sustancia muy lipofílica, prácticamente insoluble en agua, difícilmente soluble en dimetilfosfamida, benceno y tolueno, poco soluble en éster etílico de ácido acético y acetonitrilo, y fácilmente soluble en cloruro de metileno, etanol y cloroformo. El Bifonazol es fotosensible, termolabile y no higroscópico; es una sustancia estable en medio ácido y en medio alcalino (pH 1 hasta 12) (28,30).

3.2 ESPECTRO DE ACCIÓN.

Pruebas in vivo e in vitro han demostrado que el bifonazol presenta un amplio espectro de actividad antimicótica sobre dermatofitos, hongos levaduriformes y filamentosos, dimórficos, dematiaceos, cocos Gram (+) y corinebacterias (30,32,33,34,35).

3.3 MECANISMO DE ACCIÓN.

Según la clasificación de Kerridge el bifonazol pertenece al grupo de azoles que actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol, componente principal de la membrana citoplásmica, a diferencia de otros actúa a dos niveles diferentes:

- a) Inhibiendo la α 14 desmetilasa de lanosterol.
- b) Disminuyendo la actividad de la hidroximetil glutaril Coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) (36).

Los resultados experimentales indican que la inhibición se lleva a cabo a través de la unión del nitrógeno del anillo azólico, al átomo de hierro hémico del citocromo P₄₅₀, ocupando de esta forma el sitio de unión del dióxigeno, por lo tanto inhibiendo la activación del oxígeno y la consiguiente hidroxilación del grupo 14 metil del lanosterol.

La segunda es una actividad suplementaria, los estudios realizados muestran una gran disminución de la actividad en la HMG CoA reductasa microsomal. Lo que provoca una acumulación de ácido glutárico que no se convierte en ácido mevalónico, este mecanismo se presenta alrededor de 4 ó 5 reacciones previas al bloqueo de la citocromo P₄₅₀.

La consecuencia final de ambos eventos se traduce en una acción fungistática, que deriva de la acumulación de lanosterol, que a su vez no puede reemplazar al ergosterol en la membrana, conduciendo a cambios en la permeabilidad celular, en la estructuración, en la actividad de las enzimas de membrana y provocando una inhibición en el crecimiento. Ver fig. 4 (30,36,37,38).

3.4 FARMACOCINETICA.

El bifonazol es una sustancia muy lipofílica, por lo tanto ofrece frente a otras sustancias una mejor y más rápida penetración.

Es absorbido por la célula micótica, se encuentra en elevadas concentraciones en el citoplasma del hongo, dichas concentraciones duran de 100 a 120 horas, inhibiendo la síntesis del ergosterol en forma persistente y continua.

El bifonazol prácticamente no se absorbe sistémicamente a través de la piel. En condiciones extremas de vendaje y oclusión, se detecta en la sangre sólo del 0.6 al 0.8% aplicado sobre la piel sana y del 2 al 4% sobre la piel inflamada (30,38,40).

3.5 TOLERANCIA.

La tolerancia local después de la aplicación repetida es excelente, no se ha observado ningún efecto alergizante o sensibilizante; ni se han comprobado reacciones fototóxicas ni fotodinámicas (30,41).

MECANISMO DE ACCION DEL BIFONAZOL.

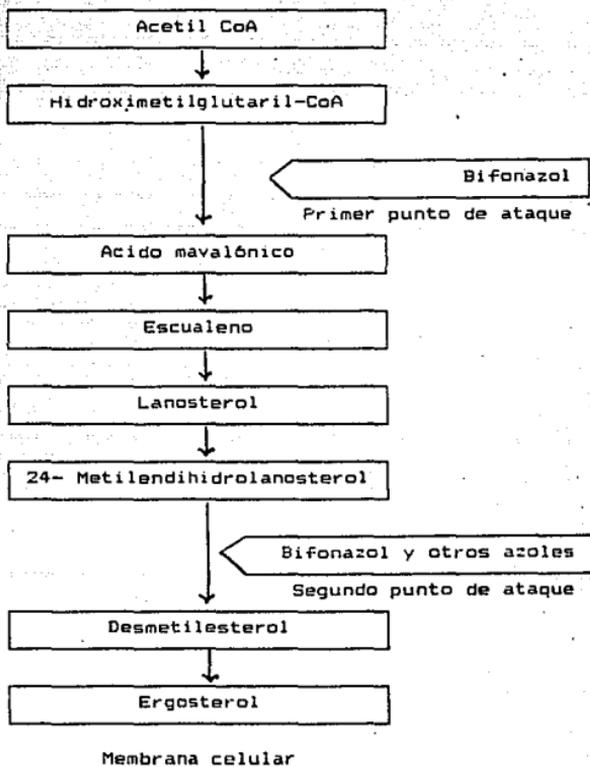


Fig. 4. Mecanismo de acción del bifonazol. (25,30,46)

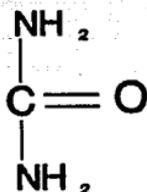
4.0 UREA.

Denominación química abreviada: Urea.

Fórmula empírica: $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$.

Peso molecular: 60.1

Fórmula estructural:



4.1 PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.

La urea es un polvo blanco, de aspecto cristalino, con un punto de fusión de 132-133°C. Es fácilmente soluble en agua, con reacción neutra; poco soluble en etanol, metanol y glicerina, e insoluble en éter y cloroformo. Los cristales a baja temperatura son insípidos (42,46).

4.2 MECANISMO DE ACCION.

La urea posee características higroscópicas, como consecuencia de ello incrementa el contenido hídrico del estrato córneo. Su mecanismo de acción parece comprender alteraciones en la prequeratina y la queratina, conduciendo un aumento en la

solubilidad. Además, la urea es capaz de romper enlaces de hidrógeno y puentes disulfuro de la queratina dura contribuyendo a su desnaturalización (8,43,44).

4.3 FARMACOCINETICA.

La urea se absorbe por vía percutánea, no está bien documentada la cantidad precisa de su absorción. Se distribuye en forma predominante en el espacio extracelular y se excreta por la orina (44).

4.4 TOLERANCIA.

La urea es un producto natural del metabolismo animal y no ha producido intoxicaciones generales con su aplicación tópica. Sin embargo, está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ésta, insuficiencia renal, hepática o cardíaca graves o con hemorragia intracraneal; como emoliente no debe usarse en lesiones extensas de la piel, ni que estén impetiginizadas (43,45).

5.0 BIFONAZOL-UREA.

- **Formulación.** Un gramo de pomada contiene 0.01 g de bifonazol, 0.4 g de urea y el resto de lanolina.

- **Indicaciones.** Indicada en el tratamiento de infecciones micóticas de las uñas de las manos, los pies y tiñas hiperqueratósicas.

- **Contraindicaciones.** Antecedentes de hipersensibilidad a bifonazol y/o lanolina.

- **Efectos secundarios.** Eritema, irritación transitoria de los bordes ungueales o del lecho ungueal, alergia al parche o a la lanolina (46).

5.1 BIODISPONIBILIDAD.

Desde el punto de vista microbiológico, el bifonazol conserva todas sus propiedades antimicrobianas en la nueva formulación.

Para mayor seguridad un grupo de investigaciones pertenecientes a "Bayer" farmacéutica realizaron pruebas con el fin de descartar la existencia de interacciones los estudios son los siguientes:

5.1.1 ESTUDIOS IN VITRO.

Realizaron estudios sobre la biodisponibilidad del principio activo en la formulación combinada, mediante pruebas de difusión en agar, la que se comparó con el principio activo puro de bifonazol. Se utilizaron como microorganismos de control *C. albicans*, *Torulopsis*

glabrata (*C. glabrata*) y *T. mentagrophytes*. Obteniendo los siguientes resultados:

Formulación y cantidad de principio activo	Diámetro (mm) de los halos de inhibición		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Torulopsis</i> (<i>Candida glabrata</i>)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
Bifonazol sustancia pura			
30 mg	32	36	48
100 mg	34	42	57
100 mg de pomada de bifonazol + urea (= 100 mg de bifonazol)	32	39	55

Al analizar los resultados se observaron:

- 1) Una biodisponibilidad suficiente del principio activo contenido en la pomada.
- 2) La urea no muestra por sí misma ningún efecto antimicótico frente a los microorganismos ensayados (46,47).

5.1.2 ESTUDIOS IN VIVO.

Utilizaron cobayos con tricofitosis inducida mediante la inoculación de *T. mentagrophytes* en el dorso del animal. Al tercer día de la infección los cobayos se trataron con una aplicación única de Bifonazol crema (formulación comercial Mycospor) o la nueva pomada bifonazol-urea. Ambas se aplicaron sobre la superficie infectada con ligera fricción utilizando espátula. El control se realizó a los catorce días comparando los animales tratados con un grupo de animales no tratados. Los resultados fueron los siguientes:

En este modelo experimental, la aplicación única de la pomada de bifonazol-urea fue tan eficaz como la de Bifonazol crema; por lo tanto, la biodisponibilidad in vivo del bifonazol corresponde con la determinada in vitro (46,48).

5.2 TOLERANCIA Y TOXICOLOGIA.

5.2.1 ESTUDIOS IN VIVO.

Toxicidad aguda por vía oral.

Los estudios realizados han demostrado que la toxicidad de una dosis oral única de bifonazol es baja. La DL₅₀ en ratas y ratones oscila entre 2450 mg/kg y 6320 mg/kg, mientras que en conejos y perros es superior a 500 mg/kg (30,46).

5.2.2 TOLERANCIA.

Investigaron la tolerancia en dos grupos de doce conejos (seis machos y seis hembras) utilizando las siguientes formulaciones: pomada placebo (pomada de urea al 40%) y pomada verum (bifonazol al 1% y urea al 40%).

Antes de iniciar el tratamiento se rasuraron el dorso y flanco de los animales. Las preparaciones se aplicaron una vez al día durante 15 días consecutivos, después de actuar durante 7 horas la zona se lavó con agua y jabón.

Durante el tratamiento se examinaron los siguientes aspectos:

1.- Alteraciones en las zonas tratadas, para ello se realizaron observaciones macroscópicas con objeto de identificar: inflamación, eritema o tumefacción.

2.- Comportamiento, aspecto y peso corporal de los animales.

3.- Muestras de sangre y orina.

4.- Al término del tratamiento se determinó: peso de corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones, cápsulas suprarrenales, testículos y ovarios.

Los resultados permitieron concluir:

La aplicación de las preparaciones produjeron un eritema de ligero a moderado, así mismo se observó una tumefacción de ligera a moderada algo más intensa en el tratamiento con bifonazol-urea. No se observó ningún efecto negativo sobre el comportamiento, alimentación o evolución ponderal de los animales; ni cambios en los parámetros hemáticos, urinarios o hepáticos; ni evidencia de daños orgánicos, de esta forma se descarta cualquier sinergismo (46,49).

5.2.3 TOXICIDAD EN LA REPRODUCCION.

En un estudio realizado en ratas con tratamiento por vía oral de hasta 40 mg/kg de bifonazol, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva de los animales. Tampoco se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos en ratas y conejos tratados con 30 y 10 mg/kg respectivamente (46).

5.3 EXPERIENCIA CLINICA CON BIFONAZOL-UREA.

Para llevar a cabo el estudio cada investigador incluyó pacientes seleccionados de la consulta general, con onicomicosis (confirmada con hallazgos microscópicos y cultivos) en las uñas de las manos o de los pies. En todos los casos se obtuvo autorización de los pacientes, registrando historia clínica con los siguientes datos: edad, talla, peso, sexo, tiempo de duración de la micosis, número de uñas infectadas tanto de manos como de pies (no superior a 3), tipo de tratamiento previo (si lo hubo), sistémico, local o combinaciones. No fueron admitidos pacientes con hallazgos micológicos negativos (aunque tuvieran hallazgos clínicos positivos) y pacientes con tratamiento antimicótico sistémico o tópico durante un periodo de dos a cuatro semanas anterior al estudio.

La primera fase consistió en la remoción atraumática de la(s) uña(s) infectada(s) utilizando bifonazol-urea. El ungüento se cubrió con una venda oclusiva; cada 24 horas los restos de uña fueron removidos hasta eliminar totalmente del debris celular. Después de haber removido la uña por completo se aplicó bifonazol crema al 1% en la base de uña una vez al día, como la segunda fase del tratamiento. Se realizaron exámenes directos y cultivos antes y después de finalizar el tratamiento con bifonazol-urea y 1 a 3 meses después de su culminación.

Los resultados terapéuticos fueron analizados de la siguiente manera:

Muy bueno: curación micológica y clínica (examen directo y cultivo negativo).

Bueno: mejoría clínica y curación micológica.

Moderada: mejoría clínica sin curación micológica.

Malo: sin cambios.

Los resultados obtenidos por los diferentes investigadores fueron los siguientes:

Kulenkamp (50,51) incluyó 40 pacientes, 23 hombres y 17 mujeres, con una edad promedio de 41.6 años (SD +/- 13.6), estatura de 172.3 cm. (SD +/- 7.6) y peso corporal de 69.2 kg. (SD +/- 8.3).

El tiempo promedio de remoción de la uña infectada fue de 20.7 días (10-39). El hongo aislado en cada paciente antes del tratamiento fue:

Hongo	No. de pacientes	
	Uñas (manos)	Uñas (pies)
<i>T. rubrum</i>	2	35
Hongo levaduriforme no identificado	-	2
<i>C. albicans</i>	-	1
<i>T. mentagrophytes</i>	-	1
<i>S. brevicaulis</i>	1	-

T. rubrum, se encontró después de la remoción de la uña en 5 casos (12.5%), sólo un paciente presentó evidencia de *T. rubrum* en cultivo, después de finalizado el tratamiento, no hubo presencia del hongo en el examen directo y cultivo en 34 pacientes (85%).

Los resultados terapéuticos fueron: cura clínica y micológica en 34 pacientes (85%); en 6 casos (15%) los resultados no fueron satisfactorios.

Se atribuyó el fracaso terapéutico a desórdenes circulatorios y número de uñas afectadas.

Los efectos secundarios locales registrados, tales como: maceración e irritación solamente se observaron en 5 casos (15%).

Ernest y Honfenmüller (52) incluyeron 48 pacientes, 29 hombres y 19 mujeres, con una edad promedio de 54.7 años (SD +/- 16.9), estatura de 172.4 cm. (SD +/- 9.6) y peso corporal de 73.5 kg. (SD +/- 10.9).

El tiempo promedio de remoción de la uña infectada fue de 15.5 +/- 4.8 días (7-23 días).

La distribución de los microorganismos durante el tratamiento fue la siguiente:

trat.	Antes de iniciar el tratamiento	3 días después del trat.	1 mes después del trat.	3 meses después del trat.	6 meses después del
<i>T. rubrum</i>	35	-	2	4	8
<i>T. mentagrophytes</i>	5	1	-	-	-
<i>S. brevicaulis</i>	2	-	-	-	-
<i>Candida spp</i>	2	-	-	1	2
<i>C. albicans</i>	1	-	-	1	2
<i>E. floccosus</i>	1	-	-	-	-
Sin organismo	-	43	42	37	31
Sin dato	2	4	4	5	5

Los resultados terapéuticos fueron de buenos a excelentes para 35 pacientes; de moderado a pobre en 13 casos y en dos de ellos se encontró un cambio en el microorganismo aislado. Después de 6 meses de finalizado el tratamiento. 27 pacientes presentaron un crecimiento normal en la uña, mientras que 21 presentaron desórdenes secundarios en el crecimiento.

Hardjoko, Widyaanto, y Susilo (53) incluyeron 29 pacientes con candidosis ungueal, 25 mujeres y 4 hombres, con una edad promedio de 36.14 años (SD +/- 13.23).

Localización de la uña infectada.

	N	%
mano derecha	19	48.72
mano izquierda	6	15.38
pie derecho	7	17.95
pie izquierdo	7	17.95

Resultados de examen directo con KOH y cultivo 2 semanas después de finalizar el tratamiento.

CULTIVO

KOH

	positivo	negativo	total
positivo	3	15	18
negativo	1	5	6
total	4	20	24

Resultados de examen directo con KOH y cultivo 6 semanas despues de finalizar el tratamiento.

CULTIVO			
KOH	positivo	negativo	total
positivo	2	5	7
negativo	0	9	9
total	2	14	16

Otros reportes sobre el tratamiento de onicomicosis con bifonazol-urea, pertenecen a Ernest and Hofenmuller (54); Stentendorf, Lalosevic y Nolting (54,56,57); Nolting y Muster (55) y Worret (58) en los que obtienen resultados similares a los anteriores.

En países de Centro America (Republica Dominicana, Costa Rica y Honduras) se realizó un estudio similar, en el que los investigadores reportaron resultados de manera conjunta, con las siguientes características:

Se evaluó la eficacia clínica y micológica de la nueva formulación en pomada de bifonazol (1%) + urea (40%) y se midió la tolerancia local mostrada al tratamiento, mediante la frecuencia, intensidad y relación con el medicamento de los eventos adversos.

Los pacientes fueron sometidos en una primera fase del tratamiento (T_1), a la aplicación diaria de bifonazol (1%) y urea (40%) reforzada con vendaje oclusivo (7-14 días), hasta lograr la onicectomia atraumática (T_2). En la segunda fase se continuó con aplicación local diaria de bifonazol (1%) en crema o solución durante

4 semanas. Para evaluar el efecto del tratamiento se realizó examen en fresco y micológico así como exploración física y crecimiento de la uña. Estas actividades se efectuaron al inicio del tratamiento (T_1), después del desprendimiento de la uña (T_2), a los 7 días, 1 y 4 meses después de finalizado el tratamiento (T_3 , T_4 y T_5 respectivamente).

El grupo en estudio estuvo integrado por un total de 53 pacientes con diagnóstico de onicomycosis ungueal, 26 hombres y 27 mujeres, con una edad promedio de 39 años (DE +/- 12). En todos se realizó cultivo inicial determinándose el hongo causante de la infección (*T. rubrum* 87%, *T. mentagrophytes* 4% y otros). Los porcentajes de cultivos negativos a los diferentes tiempos fueron: $T_2= 98\%$, $T_3= 91\%$, $T_4= 94\%$ y $T_5= 89\%$. Al inicio, 26% presentaban tiña concomitante que se resolvió en todos los casos al finalizar el seguimiento.

Los eventos adversos en este grupo se registraron en 6% de los pacientes y fueron leves, no ameritaron suspender el tratamiento ni requirieron tratamiento específico (59).

6.0 METODOLOGIA.

Se evaluó el uso de bifonazol-urea, con control microbiológico en pacientes con onicomicosis.

6.1 SELECCION DE PACIENTES.

Se seleccionaron 60 pacientes de la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México S.S.; sin importar sexo, edad y raza; que deberán cumplir con los siguientes criterios:

6.1.1 CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes:

- Con datos clínicos positivos.
- Con no más de 3 uñas parasitadas, ya sea de manos o pies para ser tratadas al mismo tiempo.
- Con hallazgo micológico positivo en el examen directo obtenida de la uña infectada antes del inicio del tratamiento.
- Con confirmación de los hallazgos microscópicos mediante cultivo con identificación del hongo patógeno.
- Que tuvieran disposición para llevar a cabo el tratamiento en forma confiable y presentarse a todas las revisiones.
- Con consentimiento por escrito para participar en el estudio.

6.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes:

- Con resultado dudoso o negativo a hallazgos micológicos (cultivo), aun cuando hubieran sido positivos a hallazgos clínicos.
- Que presentaran perionixis.
- Que hubieran recibido tratamiento antimicótico tóxico dos semanas antes de iniciar el estudio.
- Que hubieran recibido tratamiento antimicótico sistémico cuatro semanas antes de iniciar el estudio.
- Que fallaran en cumplir las instrucciones del estudio.

6.2 VARIABLES REGISTRADAS EN LOS PACIENTES.

De cada paciente se realizó un registro que incluyó la historia clínica completa con los siguientes:

- Edad, sexo, raza, peso y talla.
- Datos clínicos de la onicomiosis:
 - Localización de la uña afectada.
 - Duración de la micosis.
 - Duración del tratamiento previo.
 - Grado de afectación de la uña:

I: hasta 30% de la superficie total de la uña.

II: hasta 60% de la superficie total de la uña.

III: más del 60% de la superficie total de la uña.

- Signos de onicolisis, hiperqueratosis, paquioniquia, crecimiento consistencia y color.

- Ausencia o presencia de tiña en los pie, inguinal o corporal de tipo concomitante.

Cuando el paciente presentó más de una uña con onicomicosis se seleccionó una de ellas para llevar el seguimiento, la que fue tratada de igual forma que las demás y en lo sucesivo se denominó testigo.

6.3 INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO.

1) Remojar la mano o el pie afectado en agua tibia durante 15 min. y secar cuidadosamente.

2) Aplicar bifonazol-urea ungüento (onicoset) en la región afectada y cubrirla con el vendaje protector (incluido en el estuche). A las 24 hrs. retirar; al siguiente día se repite la operación anterior. La sustancia o queratina ablandada de la uña deberá ser removida con un raspador (también incluido).

3) El procedimiento se debe repetir hasta completar el desprendimiento ungueal completo en un tiempo estimado de 7 a 21 días. Es importante la limpieza total del debris celular.

4) Después de la caída, aplicar bifonazol crema al 1% sobre el lecho ungueal, frotándola suavemente, en forma diaria y sin oclusión durante 6 semanas.

5) Una vez terminado el tratamiento, presentarse en la clínica en las fechas indicadas para continuar el seguimiento tanto clínico como micológico.

6.4 EVALUACION.

La evaluación clínica y micológica en todos los pacientes se hizo en cada una de las siguientes fases:

T₁ Antes de iniciar el tratamiento con bifonazol-urea.

T₂ Después de remover la uña.

T₃ Siete días después de finalizar el tratamiento con bifonazol-crema.

T₄ Un mes después de finalizar el tratamiento total.

T₅ Cuatro meses después de finalizar el tratamiento total.

6.5 VALORACION DEL TRATAMIENTO.

Se hizo mediante la evaluación clínica, micológica y de tolerancia al medicamento, las que se realizaron a los 7 días, 1 y 4 meses después de haber concluido el tratamiento. La correlación de los hallazgos clínicos y micológicos obtenidos en los diferentes periodos permitió realizar una evaluación global.

6.5.1 EVALUACION CLINICA.

Se consideraron los siguientes aspectos:

- Crecimiento de la uña.
- Síntomas de la onicomicosis tales como:
 - * Coloración
 - * Hiperqueratosis
 - * Onicolisis
 - * Tiñas concomitantes.

6.3.2 VALORACION MICOLOGICA.

- Toma de muestra.

Una vez que se seleccionó al paciente, por las manifestaciones clínicas de onicomycosis, se tomó la muestra de la siguiente manera:

Con un bisturí se separó polvo y fragmentos de escamas de la uña y se colocaron entre dos portaobjetos (cuando se trate de uñas parasitadas crónicamente se debe tomar de las partes más internas).

- Examen directo.

El material obtenido (escamas) se fragmentó con un bisturí, a los trozos pequeños de muestra se les agregó una gota de KOH al 20% (P/V soln. acuosa), se colocó un cubreobjetos y se flameó directamente sobre el mechero con el fin de acelerar la degradación de la queratina y obtener mejor clarificación.

Después de clarificar la muestra, esta se observó al microscopio, con aumento de 10X y 40X a fin de identificar elementos fúngicos.

- Cultivo de la muestra.

El sobrante de las escamas recolectadas se colocó en dos tubos que contenían:

Sabouraud agar y Micosel agar + cloramfenicol (medio inclinado).

Los tubos se incubaron a 28°C durante 15 días y se desecharon hasta los 30 días. después de los cuales se procedió al estudio macroscópico y microscópico de los hongos desarrollados.

a) Examen macroscópico de las colonias, en el que se consideraron las siguientes características:

Aspecto de la colonia.

- Anverso: Para observar desarrollo y características especiales (descritas en la tabla 2).

- Reverso: Para observar la presencia de pigmentos.

b) Examen microscópico de las colonias.

Para llegar a la tipificación completa del género y especie de la cepa en estudio, se realizaron, exámenes directos con azul lactofenol de algodón a diversos periodos de crecimiento. Cuando las cepas no dieron la suficientes formas de reproducción se procedió a utilizar el medio papa-zanahoria (PZ), el que estimula la formación de pigmento y formas de reproducción.

Para la tipificación de hongos levaduriformes oportunistas se hicieron pruebas de formación de tubos germinativos y clamidosporas, cuando estas resultaron negativas se procedió a efectuar la prueba de API Yeast 120 (método comercial de utilización de carbohidratos).

6.5.3 CRITERIOS PARA LA EVALUACION MICOLOGICA.

Siete días después de finalizado el tratamiento completo T₃, se registraron los hallazgos micológicos de la uña testigo clasificándolos como:

Exito	cultivo negativo.
Fracaso	cultivo positivo.

6.5.4 CRITERIOS PARA LA EVALUACION GLOBAL.

La correlación de los datos clínicos (especialmente el crecimiento de la uña) y los hallazgos micológicos registrados a diferentes periodos permitió establecer los siguientes criterios de evaluación:

CURACION. Curación clínica y micológica (cultivo negativo) en ambos tiempos de investigación (T_4 y T_5).

MEJORIA. Mejoría clínica con curación micológica (cultivo negativo) en ambos tiempos de investigación (T_4 y T_5).

RECIDIVA. Cultivo negativo en T_3 en tanto que en T_5 cultivo positivo, con desarrollo del hongo patógeno inicial.

REINFECCION. Cultivo negativo en T_3 y cultivo positivo al mes o a los cuatro meses después del tratamiento; con desarrollo de hongo patógeno diferente.

6.5.5 TOLERANCIA.

La evaluación de efecto adverso (eritema, dolor, irritación de los bordes o lecho ungueales, alergia al parche y/o a la lanolina) asociados a la administración del medicamento en estudio se hizo con los siguientes criterios:

- Intensidad: leve, moderada o severa.
- Relación con el medicamento en estudio: probable, posible, poco probable o no relacionada.
- Medidas tomadas: ninguna, reducción de la dosis o droga discontinuada y vuelta a usar.

- Resultado: resuelto, mejoría. sin cambio, empeoramiento, hospitalización prolongada, muerte o seguimiento insuficiente.

Aclarar si algún efecto adverso se considera muy serio o pone en peligro la vida del paciente.

6.6 ENSAYOS MICOLÓGICOS ADICIONALES.

Para determinar la sensibilidad de los hongos aislados al bifonazol se hicieron estudios in vitro en los que mediante el método de sensidiscos se determinó el efecto del bifonazol a diferentes concentraciones sobre el desarrollo de los hongos y se estableció la concentración mínima inhibitoria (C.M.I.)^{*}.

- Solución estandar y diluciones de bifonazol.

A partir de una solución estandar de bifonazol de 10 mcg/ml en la que se utilizó como disolvente etanol. Se prepararon las siguientes diluciones: 3.0 mcg/ml, 2.5 mcg/ml, 1.5 mcg/ml, 0.75 mcg/ml, 0.3 mcg/ml y 0.1 mcg/ml.

- Inoculación de hongos en estudio.

Para realizar las siembras masivas se procedió de la siguiente manera:

a) Los hongos que forman colonias de consistencia cremosa se sembraron con hisopos de algodón en cajas Petri con medio de cultivo agar-Sabouraud.

* C. M. I.- Es la mínima concentración de fármaco en la cual se observó la formación de un halo de inhibición.

b) Los hongos esporulados se inocularon previamente en medio líquido (caldo Sabouraud + tween 80 al 1%) y se incubaron hasta obtener una suspensión homogénea.

c) De la suspensión anterior se tomaron 0.8 ml y se inocularon en cajas Petri con medio de cultivo agar-Sabouraud, extendiendo con movimiento circular hasta cubrir la superficie total de la caja.

- Impregnación de los sensidiscos.

a) Se emplearon discos de papel filtro con un diámetro de 0.6 mm, los que se impregnaron con las diferentes diluciones de bifonazol y un disco control con el solvente.

b) Los sensidiscos se colocaron sobre la placa de agar previamente inoculada y se refrigeraron durante 30 min.

Posteriormente se incubó a 28 °C durante 24 hrs. después de los cuales se hicieron las lecturas correspondientes y se determinó la C.M.I.

7.0 RESULTADOS.

De los 60 pacientes seleccionados provenientes de la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital General de México S. S., sólo 50 cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos, dos abandonaron el estudio en la etapa T₃ y otros tres en la etapa T₄, por lo que la investigación se concluyó con 45 pacientes.

7.1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

Universo: 50 pacientes evaluables.

Sexo:	7 hombres	14%
	43 mujeres	86%

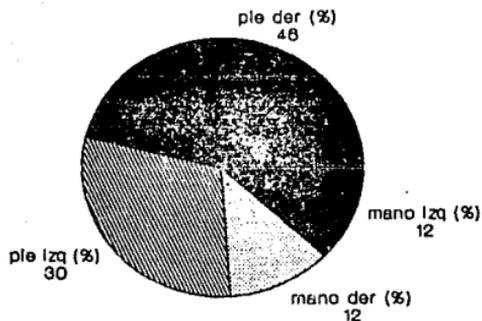
Edad:	min: 2 años	máx: 70 años.
	promedio: 36.06 años +/- 13.85	

Peso:	min: 12 Kg.	máx: 76 Kg.
	promedio: 60.24Kg +/- 10.97	

Talla:	min: 45cm.,	máx: 170cm.
	promedio: 156.78 cm. +/- 17.562	

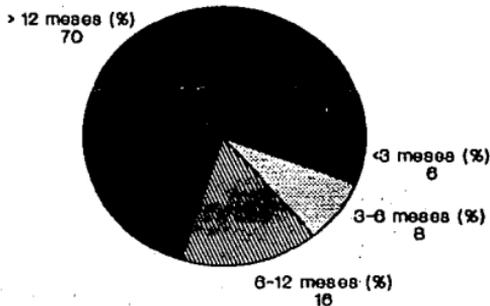
7.2 LOCALIZACION DE LA UÑA TESTIGO.

Localización	N (No. uñas)	%
Pie derecho:	23	46.0
Pie izquierdo:	15	30.0
Mano derecha:	6	12.0
Mano izquierda:	6	12.0



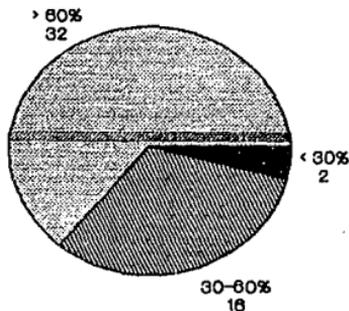
7.3 DURACION DE LA ONICOMICOSIS: (URA TESTIGO).

Duración	N (No. uñas)	%
> 12 meses:	35	70.0
6-12 meses:	8	16.0
3-6 meses:	4	8.0
< 3 meses:	3	9.0



7.4 GRADO DE AFECCION DE LA UÑA TESTIGO.

Porcentaje de afección	N (No. uñas)	%
> 60%:	32	64.0
30-60%:	16	32.0
< 30%:	2	4.0



7.5 TIEMPO NECESARIO PARA DESPRENDIMIENTO DE LA UÑA TESTIGO.

Una vez terminada la fase T_1 que involucra el tratamiento con bifonazol-urea, el tiempo necesario para el desprendimiento de la uña testigo fué:

min: 6 días

máx: 32 días.

promedio: 12.90 días +/- 5.64

7.6 DURACION DEL TRATAMIENTO CON BIFONAZOL.

Fase T₂, que consistió en el tratamiento con bifonazol crema los resultados fueron:

42 días

7.7 CONTROL CLINICO DE LAS UÑAS TESTIGO.

Se evaluó el aspecto de las uñas testigo en cada una de las citas.

Consistencia de la uña:

	N	T ₁ %	N	T ₃ %	N	T ₄ %	N	T ₅ %
Hiperqueratosis	48	96.0	6	12.5	-	-	-	-
Faquirioniquia	49	98.0	10	20.8	2	4.3	-	-
Onicólisis	27	54.0	1	2.1	-	-	-	-
Crecimiento:								
Opaca-estriada	45	90.0	9	18.7	4	8.8	5	11.1
Quebradiza-polvosa	5	10.0	2	4.2	5	11.1	4	8.8
Normal, translúcida	-	-	37	77.1	36	80.1	36	80.1

7.8 TIÑAS CONCOMITANTES.

Se presentaron en 28 pacientes (56.0%). Todas fueron tiñas de los pies; se manifestaron principalmente por descamación, prurito y exudación leve o moderada. Al T₄ y T₅ ninguno persistió con sintomatología, aunque en estas últimas fases ya no se tomó cultivo.

7.9 RESULTADOS EN LAS DIFERENTES FASES DEL TRATAMIENTO.

Fases	Cultivo positivo	%	Cultivo negativo	%
T ₁	50	100.0	0	0.0
T ₂ *	3	6.0	47	94.0
T ₃ **	2	4.0	46	96.0
T ₄	0	0.0	45	100.0
T ₅	0	0.0	45	100.0

* A este tiempo hubo dos abandonos.

** Solamente aquellos pacientes que fueron negativos en T₃.

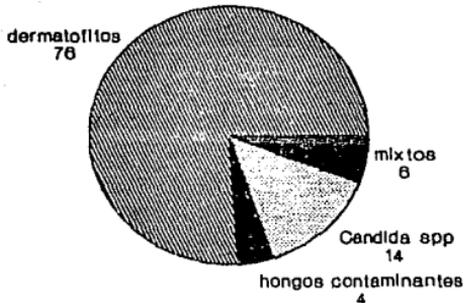
A este tiempo hubo un abandono.

7.10 CULTIVOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO (URA TESTIGO):

Hongo	N (No. uñas)	%
<i>T. rubrum</i> :	30	60.0
<i>C. albicans</i> :	5	10.0
<i>T. mentagrophytes</i> :	4	8.0
<i>T. interdigitale</i> :	4	8.0
<i>C. parapsilopsis</i> :	2	4.0
<i>T. mentagrophytes</i> + <i>T. interdigitale</i> :	2	4.0
<i>A. niger</i> :	1	2.0
<i>S. brevicaulis</i> :	1	2.0
<i>C. albicans</i> + <i>T. rubrum</i> :	1	2.0

Los resultados anteriores se resumen de la siguiente manera:

Hongo	N (No. uñas)	%
Dermatofitos	38	76.0
<i>Candida spp</i>	7	14.0
Hongos contaminantes	2	4.0
Mixtos	3	6.0



7.11 EVENTOS ADVERSOS.

Dos pacientes presentaron efectos adversos. El paciente número 018 con eritema y descamación leve y con dolor moderado. Los tres eventos probablemente tuvieron relación con el medicamento, no requirieron tratamiento específico, ni fue necesario suspender el tratamiento; el eritema y descamación se resolvieron y el dolor, que se presentó durante el desprendimiento ungueal, mejoró. El paciente 021 presentó severo dolor en el lecho ungueal al desprendimiento de la uña, probablemente relacionado con el medicamento, tampoco requirió manejo específico ni fue necesario suspender el tratamiento.

7.12 PRUEBAS DE SENSIBILIDAD IN VITRO.

Hongo	No. cepas	C.M.I. (mcg/ml)
<i>T. rubrum</i>	31	1.5-3.0
<i>C. albicans</i>	6	1.5-3.0
<i>T. mentagrophytes</i>	6	3.0
<i>T. interdigitale</i>	4	2.75
<i>C. parapsilopsis</i>	2	1.5
Hongos contaminantes	2	3.0

7.13 EVALUACION GLOBAL.

De los 45 pacientes que finalizaron el estudio 36 se consideraron curados (80.15%); 7 (15.5%) mejoraron y los otros dos recidivaron, (4.35%).

5.0 CONCLUSIONES.

- El universo (muestra), del estudio fue adecuado, para considerarlo estadísticamente significativo.

- Los aspectos epidemiológicos de edad, ocupación, factores predisponentes concuerdan con los reportados en la literatura; excepto en el predominio del sexo femenino (85%), debido a que la mujer acude con mayor frecuencia a la consulta médica.

- La etiología identificada en el estudio es variada, predominando el dermatofito *Trichophyton rubrum* (63%), lo que confirma los reportes de otros investigadores.

- El porcentaje de afección de la superficie ungueal en el estudio fue mayor al 60%, lo que indica que éste es más significativo en la valoración del antimicótico en prueba.

- Se comprobó que el ungüento bifonazol-urea es eficaz en el tratamiento tópico de la onicomicosis, con curación en el 80.15%, mejoría en 15.5% y fracaso en solo el 4.35%, con un seguimiento de 4 meses y que es un medicamento seguro en el tratamiento de la onicomicosis, fué tolerado adecuadamente y no interfirió con las actividades del paciente.

- Lo anterior permitió confirmar que el ungüento bifonazol-urea constituye una alternativa en el tratamiento de la onicomicosis, por ser efectivo, de amplio espectro, alta perdurabilidad en la capa córnea, de uso tópico, seguro, mínimos efectos colaterales y menor tiempo de terapia (60).

- Así mismo se demostró que para evitar reinfecciones es necesario efectuar el tratamiento simultáneo de la tiña de los pies,

.micosis que fue controlada con el mismo bifonazol al 1% en crema asociado a un queratolítico (61).

- Los estudios de sensibilidad in vitro sobre los agentes etiológicos aislados, nos permite concluir que los fracasos se deben no a la insensibilidad o tolerancia al antimicótico, sino a efectos mecánicos del tratamiento.

9.0 BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Zaun, H. (1983). Patología ungueal. 1a. ed. Edit. Doyma Barcelona España, pp: 11-14; 53-57.
- 2.- Sendra, N. (1989). Que hay que saber sobre el cuidado de las uñas. Piel 4:211-212.
- 3.- Kabongo, M.L. (1987). Nails Signs of Systemic Conditions. APP. Vol. 36 Num. 4.
- 4.- Grigoriv, D. et al (1984) Medical Mycology. 1a. ed. Roche/ Scientific service. pp: 53-57; 127-134.
- 5.- Rhipon, J. W. (1982) Medical Mycology. The pathogenic fungi and another pathogenic Actinomicetos Ja. ed. Edit. pp: 228-233.
- 6.- Zapater, C.R. (1965) Introducción a la Micología Médica. Edit. Ateneo. Buenos Aires Argentina. pp: 35-52.
- 7.- Bonifaz, A. (1990). Micología Médica Básica. 1a. ed. Edit. Cervantes Editores. Mexico D.F. pp: 167-184; 187-199; 277-301.
- 8.- Maestre, J. R. (1991). Onicomicosis por hongos no dermatofitos. Piel 6: 479-488.
- 9.- Arenas, R. (1990). Las Onicomicosis. Aspectos clinicos epidemiológicos, micológicos y terapeuticos. GAC. MED. MEX. 126 (2):84.
- 10.- André, M. D. et al (1987). Onychomycosis. review. International Journal of Dermatology. Vol. 26, Num. 8.
- 11.- Zaias, N. y Drachman, D. (1983). A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. Journal of the American Academy of Dermatology Vol. 9 No. 6 December.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

12.- Macotela . E: (1966). Comentario Oficial. Rev. Med. IMSS 10: 115-121.

13.- González Benavides. J. y otros (1989). Tiña de los pies en niños. Med. Cut-I L.A. Vol. XVII pags: 239-242.

14.- Kearse, H. L. y Miller III. D.F. (1988). Tinea pedis en niños: su verdadera incidencia. J. of the Am. Acad. of Derm. 19(4): 619-622.

15.- Equivias F.G. (1989). Estudio de tiñas de las uñas y onicomicosis. Tesis de grado Fac. Química UNAM.

16.- English, M.P. (1976). Nails and Fungi. British Journal of Dermatology. 94,697.

17.- Turati, M. (1961). Un caso de tiña de los pies y de las manos. Revista Mexicana de Dermatología. 5(3-4) 302.

18.- Haneke, E. (1986). Differential diagnosis of mycotic nail disease. Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole. Frankfurt; Germ.

19.- Silva-Lizama, E. Lopez, A. y Zaias, N. (1989). Leuconiquia congenita total. Dermatología Rev. Mex. Vol. XXXIII Núm. 6 nov-dic.

20.- Vega-Núñez, J. (1969). Candidosis en las uñas de las despatadoras de fresas. Revista Mexicana de Dermantología. 13: 121-122.

21.- Lavalle, P. (1981). Tratamiento de las onicomicosis con miconazol barniz. Investigación Médica Internacional. Vol. 8 No. 3 pp: 273-212.

22.- Disalvo, A. (1980). A case of Nondermatophytic toe Onychomycosis Caused by *Fusarium Oxysporum*. Arch. Dermatol. Vol. 116, June.

23.-Haneke, E. (1991). Infecciones fúngicas de la uña. Sem. Dermatología 10(1): 41-53.

24.- Hay, R. J. y More, M.K. (1984). Clinical features of superficial fungal infections causes by *Hendersonula toruloides* and *Scytalidium hyalinum*. British Journal of Dermatology 110, 677-683.

25.- Armijo-Moreno, M. (1992). Dermatitis por hongos. Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona España.

26.- Welsh, D. (1983). Cultivo micológico Prospectivo en pacientes con onicomycosis. Revista Mexicana de Dermatología. Vol. XXVII. No. 2-3 156-160.

27.- Conant, F. N. et al (1972). Micología 3a. ed. Edit. Interamericana S.A. México D.F. pp: 426-491.

28.- González, I.M. (1987) Bifonazol vs. Miconazol en tiñas del cuerpo. Tesis Fac. Química UNAM.

29.- Plempel, M. and Regel, E. (1982). Antimycotic properties of the topical azole bifonazole in vivo and in vitro. International antifungal Symposium: Bifonazole. Excerpta Medica Tokio Japan.

30.- Bayer Data Monografía (1990). Mycospor. Nuevo antimicótico de aplicación dermatológica.

31.- Shadomy, S. et al (1984). In vitro studies with four new antifungal agents: BAY n 7133, bifonazole (BAY h 4502), ICI 153,066 and Ro 14-4767/002 Sabouradia: Journal of Medical and Veterinary Mycology 22 7-15.

32.- Berg, D. y Plempel, M. (1984). Bifonazole, A Biochemist's View. *Dermatologica* 169: suppl. 1, pp: 3-10.

33.- Lessher, J.L. y otros (1987). Continuing medical education (therapy). Antifungal agents in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 17. number 3 September.

34.- Plempel, M. y otros. (1986). Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo compared with other azoles and naftifine. *Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole*. Frankfurt; Germ.

35.- Shadomy, S. y otros (1984). Actividad del Bifonazol in vivo e in vitro. *Int. Antif. Sym. Bif. Excerpta Medica Tokio Japan*.

36.- San-Blas, G. (1991). Antibióticos antifúngicos: Hacia la búsqueda de antibióticos selectivos. Revisión. *Revista Iberoamericana de Micología* 8:24-34.

37.- Osumi, M. et al (1984). The effect of Bifonazole on the Structure of *Trichophyton mentagrophytes* *Int. Sym. Bif. Dermatologica* 169 suppl 1, pp: 19-32.

38.- Werber, H. et al (1984). Investigaciones farmacocinéticas del Bifonazol de la aplicación tópica. *Int. Antif. Sym. Bif. Excerpta Medica Tokio Japan*.

39.- Abbink, J: (1986). Expression of keratinolytic activity of *Trichophyton mentagropytes*. *Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole*. Frankfurt; Germ.

40.- Ritter, W. y Stentterdorf, F. S. (1984). Farmacocinética del Bifonazol y sus aplicaciones clínicas. *Int. Antif. Sym. Bif. Excerpta Medica Tokio Japan*.

- 41.- Schuleter, G. (1986). Toxicology of Bifonazole. Int. Antif. Sym. Bif. Excerpta Medica Tokio Japan.
- 42.- Nolting, K.S. (1989). Use of urea in fungal infections. Pilzdialog 1/1989. 15-16.
- 43.- Larios, P. (1985). Sustancia activa. 1a ed. Edit. Ediciones Croissier, S.A. Tomo V, pp: 703.
- 44.- Katzung, B. G. (1990). Farmacologia Básica Clínica. 3a. ed. Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. pp: 32.
- 45.- Farber, M.E. y South, D. A. (1987). Urea ointment in the Nonsurgical Avulsion of Nail Dystrophies. Cutis Volume 22, December.
- 46.- Bayer Data Monografía (1986). Micospor Onicoset. Tratamiento específico de la onicomicosis.
- 47.- Gip, L. y Gip, Ch. (1984). Screening Test Method for the Determination of the In vitro Activity of Topical Antimycotics. mycosen 27(7) 348-354.
- 48.- Uchida, K. y Yamaguchi, H. (1984). Assessment of in vivo actovity of Bifonazole aganist Dermatophytic Infection in Guinea Pigs on the Basic of the Anount of a Specific Fungal Cell Wall Component Chitin in the Infected Skin XX. Int. Sym. Bif. Dermatologica 169: suppl. 1, pp: 50-74.
- 49.- Petri, H. y Haas, P. (1986). Studies of the antiphogistic effects of bifonazole. Bayer. Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole. Frankfurt; Germ.
- 50.- Kulemkemp, D. (1988). Tratamiento tóxico de la onicomicosis. terapia secuencial con Bifonazol Onicoset. Dt. Derm. 36, No. 8.

51.- Kulenkamp, (1988). Topical of onychomycosis Sequential therapy with urea and Bifonazole. Dt. Derm. 36, Vol 8 846-849.

52.- Ernest, TH-M. y Hoptenmüller, W. (1988) Clinical Experience with Bifonazole/Urea. 8th Regional Conference of Dermatology Asian-Austrasian. Bali, Indonesia. pp: 94-101.

53.- Hardjoko, S.K. y otros (1988). Treatment of onychomycosis with Bifonazole-urea combination. 8th Regional Conference of Dermatology Asian-Austrasian. Bali, Indonesia. pp: 155-160.

54.- Lalosevi'c, J., Stettendorf, S. y Ritter, W. (1986). Results of a new therapeutic regimen in the treatment of onychomycosis. Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole. Frankfurt; Germ.

55.- Nolting, S. et al. (1986). New trends in the treatment of onychomycosis. Advances in topical antifungal therapy European Symposium of Bifonazole. Frankfurt; Germ.

56.- Nolting, K.S. (1988). Experience with Bifonazole/Urea in Germany. 8th Regional Conference of Dermatology Asian-Austrasian. Bali, Indonesia. pp: 81-86.

57.- Stettendorf, S. (1988). Topical Treatment of Onychomycosis with Bifonazole-Urea. Ointment. 8th Regional Conference of Dermatology Asian-Austrasian. Bali, Indonesia. pp: 102-107.

58.- Woret, W. I. (1988). Hospital Experience with Bifonazole/Urea. 8th Regional Conference of Dermatology Asian-Austrasian. Bali, Indonesia. pp: 87-93.

59.- Morales, J. A. (1992). Eficacia y seguridad del Bifonazol en el tratamiento en dos fases de la onicomycosis. Estudio multicentrico. Bayer México, S.A. de C.V.

60.- Ralph, D. et al. (1990). Problemas de las uñas. Glaxo. Atención Médica Vol. 3, Num. 5, mayo.

61.- Borrelli, D. (1990). Tinea pedis: Tratamiento con pasta exfoliante. Dermatología Revista Mexicana Vol. XXXIV Núm.1 ene-feb.