

# Comparación entre bifonazol y ketoconazol en el tratamiento de *tinea pedis*: resultados de un ensayo clínico

## Comparison of bifonazole vs ketoconazole in treatment of *tinea pedis*: A randomized clinical trial

Pablo Villaseñor Ovies,<sup>1</sup> Natalia Rebollo Domínguez,<sup>2</sup> Ramón Fernández Martínez,<sup>2</sup> Roberto Arenas Guzmán,<sup>2</sup> Carmen Magaña,<sup>3</sup> Marcela Soto Navarro<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación (SSA).

<sup>2</sup> Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" (SSA).

<sup>3</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Central Militar (Sedena).

<sup>4</sup> Médico cirujano, Universidad La Salle.

Fecha de aceptación: abril 2012

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** las micosis superficiales son un motivo frecuente de consulta dermatológica. Considerando la frecuencia de la tiña de los pies es necesario actualizar el conocimiento sobre la eficacia de terapias tradicionales.

**OBJETIVO:** comparar la eficacia del tratamiento tópico con bifonazol y ketoconazol en la tiña de los pies

**MATERIALES Y MÉTODOS:** se estudiaron 46 pacientes con diagnóstico clínico de tiña de los pies corroborado por estudio micológico. Por asignación aleatoria, 23 recibieron bifonazol y 23 ketoconazol, aplicados dos veces al día en la zona afectada, durante dos semanas. Se realizaron evaluaciones clínicas y examen directo 15 y 30 días después del inicio del tratamiento.

**RESULTADOS:** Participaron 27 mujeres y 19 hombres con un promedio de edad de 62 años (rango 23-89). La mayoría de los pacientes tuvieron tiña interdigital (46.4%), 37.7% plantar y 11.6% presentaron distribución mixta de lesiones. Dieciocho pacientes (38.1%) tuvieron cultivo positivo y los organismos más frecuentemente identificados fueron *T. rubrum* (26%), *T. mentagrophytes* (6.5%) y *Candida* spp (6.5%).

Dos semanas después del inicio de tratamiento, la proporción de pacientes con examen directo negativo fue mayor en el grupo que recibió bifonazol (16%), comparado con el grupo que recibió ketoconazol (12%), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El resto de las características clínicas estudiadas en la segunda semana, tampoco fueron diferentes entre los dos grupos. En la cuarta semana se registró una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con hiperpigmentación en el grupo de pacientes tratados con bifonazol vs ketoconazol que fue de 11% vs 18%,  $p = 0.03$ .

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Superficial mycoses are among the most frequent causes of consult in dermatology. The comparative efficacy and roll of traditional anti-mycotic drugs needs to be assessed.

**OBJETIVE:** To compare head to head, the clinical and microbiological efficacy of topical bifonazole and ketoconazole in *tinea pedis*

**MATERIALS AND METHODS:** 46 patients with diagnosis of *tinea pedis* were studied. Diagnosis was based on clinical findings and KOH and culture. Following a randomization process, 23 patients received local bifonazole and 23 patients received ketoconazole; both drugs were applied twice daily for 2 weeks. Clinical evaluations and direct exam were performed on days 15 and 30 after initiation of therapy.

**RESULTS:** 46 patients (27 women and 19 men) participated in this trial. Mean age, 62 years (range 23-89). Most patients had interdigital tinea (46.4%), while plantar tinea was observed in about a third of patients (37.7%); four patients (11.6%) had a mixed distribution. Eighteen patients (38.1%) had a positive culture, and the most frequent isolated fungi were: *T. rubrum* (26%), *T. mentagrophytes* (6.5%) and *Candida* spp (6.5%).

Two weeks after therapy, the proportion of patients with a negative direct exam was higher in the bifonazole group (16%) as compared with the ketoconazole group (12%), without statistical significance. No differences in clinical improvement were observed at 2 weeks. At week 4 a statistically significant difference was recorded in the proportion of patients with improvement of hiperpigmentation favoring the bifonazole group (11% vs 18%,  $p = 0.03$ ).

### CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas Guzmán ■ rarenas98@hotmail.com.

Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" (SSA),  
Calzada de Tlalpan núm. 4800, col. Sección XVI, CP 14000, México, DF. Tel/fax: 4000-3058.

**CONCLUSIONES:** se observó una respuesta terapéutica similar entre el bifonazol y el ketoconazol. Hubo una tendencia hacia una mejoría más temprana con el uso de bifonazol, de acuerdo con las características clínicas de desenlace y el resultado del examen directo.

**PALABRAS CLAVE:** *tiña de los pies, tratamiento, bifonazol, ketoconazol.*

## Introducción

Las dermatomicosis son infecciones por hongos muy frecuentes en todo el mundo y también son una causa importante de morbilidad. En México se observan entre los 10 primeros lugares de la consulta dermatológica. Se ha estimado que la tiña de los pies afecta entre 30 a 70% de la población general.<sup>1,2</sup> Es muy frecuente en personas con hiperhidrosis, especialmente en hombres entre 20 y 40 años de edad.<sup>3</sup> Predomina en varones adultos, pero también se observa en mujeres y niños. Es más común encontrarlas en áreas urbanas, así como en deportistas, militares, nadadores y personas que por su ocupación usan zapatos cerrados, botas o tenis. Pacientes de edad avanzada, diabéticos e inmunocomprometidos también tienen mayor riesgo. El agente causal más frecuente es *T. rubrum*, seguido de *T. mentagrophytes* var *mentagrophytes* o *interdigitale* (*T. interdigitale*), y en menor proporción *Epidermophyton floccosum*. Afec- ta pliegues interdigitales, plantas y bordes de los pies.<sup>1,4,5</sup>

Entre las opciones terapéuticas para el tratamiento de las tiñas se encuentran diversos grupos de medicamentos como los imidazoles, triazoles, bencilaminas, alilaminas e hidroxipiridonas. Frecuentemente, la primera medida terapéutica para el manejo de las dermatomicosis son los antimicóticos tópicos como clotrimazol, miconazol, terbinafina y tolnaftato, que suelen ser efectivos y seguros, sin embargo, la curación clínica y micológica completa puede dificultarse debido a que son comunes las recidivas e infecciones crónicas, por lo que se ha propuesto el desarrollo de nuevos antimicóticos.<sup>6</sup>

En 2010, Rotta y cols analizaron estudios clínicos sobre la eficacia de antimicóticos tópicos, comparados entre sí o con placebo. El número de trabajos de comparación activa fue muy baja y no encontraron diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre los antimicóticos evaluados. Concluyen señalando la necesidad de este tipo de estudios de comparación frente a frente, para evaluar la eficacia de los diferentes antimicóticos.<sup>1</sup>

## Objetivo

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia clínica y microbiológica del tratamiento tópico de bifonazol vs ketoconazol en tiña de los pies.

**CONCLUSIONS:** A similar therapeutic response was observed between bifonazole and ketoconazole in *tinea pedis*. An apparent tendency towards an earlier improvement based on direct exam favored the use of bifonazole.

**KEYWORDS:** *tinea pedis, treatment, bifonazole, ketoconazole.*

## Materiales y métodos

Se realizó un ensayo clínico abierto en el que se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de tiña de los pies, corroborado por el estudio microscópico con KOH y cultivo. Los criterios de selección fueron: pacientes mayores de edad, diagnóstico clínico de tiña de los pies, confirmado por estudio micológico, quienes estuvieron de acuerdo con participar en el estudio por medio de consentimiento informado y que no estuvieran utilizando ningún antimicótico. Los pacientes fueron reclutados en la sección de micología del Hospital General "Manuel Gea González", en el Departamento de Dermatología del Hospital Central Militar y en el Centro Gerontológico "Arturo Mundet". Mediante un sorteo por bloques se asignaron para recibir uno de los siguientes tratamientos: bifonazol en crema al 1% o ketoconazol al 1%. En todos los pacientes el tratamiento con crema se aplicó dos veces al día directamente en las zonas afectadas de ambos pies, previo lavado y secado de la región, y en cantidad suficiente para cubrir completamente la zona afectada. Para asegurar el apego a la maniobra, la aplicación siempre fue supervisada por personal sanitario (un médico o una enfermera). El tratamiento tuvo una duración de dos semanas en los dos grupos. Se hicieron dos evaluaciones de seguimiento en los días 15 y 30 después del inicio de tratamiento. Las evaluaciones clínicas fueron hechas por médicos dermatólogos que consistieron en inspección de los pies y toma de muestra para examen directo y cultivo. Además, en cada visita se realizó una evaluación semicuantitativa de variables clínicas de interés, a saber: hiperpigmentación, eritema, maceración, fetidez y sudoración, y examen con luz de Wood para descartar eritrasma. Los exámenes directos y cultivos se hicieron de forma centralizada en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y los médicos involucrados no estuvieron al tanto del tratamiento recibido. Los exámenes directos se realizaron con KOH al 20% o negro de clorazol y los cultivos en agar glucosado de Sabouraud con antibióticos (cloranfenicol y actidione).

## Ánalisis estadístico

Se reportaron proporciones y medidas de tendencia central y dispersión estándar. Todos los pacientes recibieron

las dos visitas de seguimiento y todos fueron incluidos en el análisis. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante estadística  $X^2$  o prueba exacta de Fisher, de acuerdo con el cumplimiento de supuestos.

## Resultados

Se estudiaron 46 pacientes con diagnóstico de tiña de los pies. La edad promedio fue de  $62 \pm 20.4$  años. Veintisiete pacientes (58.6%) fueron mujeres. La mayor proporción de casos presentaron tiña interdigital (21/46, 46.4%); un total de 18 casos (38.1%) tuvieron cultivo positivo y los organismos más frecuentemente identificados fueron *T. rubrum* (26.2%), *T. mentagrophytes* 6.5% y *Candida* spp (6.5%). Veintitrés pacientes fueron tratados con ketoconazol y veintitrés con bifonazol. Todos recibieron el tratamiento asignado y se sometieron a evaluación a los días 15 y 30 días.

Entre las variables basales estudiadas (cuadro 1), la proporción de pacientes con maceración en la evaluación inicial fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió bifonazol, al compararse con los pacientes que recibieron ketoconazol. El resto de las características basales fueron similares entre los grupos de estudio.

El cuadro 2 muestra las proporciones de pacientes con persistencia de signos clínicos y examen directo positivo en los días 15 y 30 después del inicio del tratamiento. Como puede observarse, en la primera evaluación la proporción de pacientes con examen directo positivo fue mayor en el grupo de ketoconazol, sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Ninguna de las

características de desenlace clínico estudiadas mostró diferencias en la evaluación a los 15 días del inicio de tratamiento. En la segunda evaluación, a los 30 días del inicio del tratamiento, no hubo diferencias en la proporción de pacientes con examen directo positivo, pero se observó una mayor proporción de pacientes con persistencia de hiperpigmentación en el grupo tratado con ketoconazol.

## Discusión

Aunque el cultivo se ha considerado fundamental en el diagnóstico de las infecciones por hongos, el porcentaje de falsos negativos reportados es alto. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con cultivo positivo no difiere de lo reportado previamente en la literatura. La tinción con KOH es un procedimiento relativamente sencillo, rápido y poco costoso que requiere mínima infraestructura, sin embargo, sí amerita experiencia por parte del personal que lo interpreta.<sup>7</sup>

Este estudio presenta limitaciones, pues se trata de un estudio abierto aunque se regula y estandariza la aplicación. Algunas características clínicas son difícilmente objetivas, por lo que las evaluaciones fueron realizadas siempre por la misma persona. El trabajo está elaborado con pocos casos debido a que muchos de ellos no cumplieron con los criterios de inclusión, sin embargo, no existen trabajos que comparen la eficacia de estas dos moléculas entre sí. Aunque pudiera considerarse que este estudio no aporta datos novedosos, sí establece que no hay diferencias entre ambas moléculas.

**Cuadro 1.** Características basales en los grupos de tratamiento

CARACTERÍSTICA	BIFONAZOL (núm. = 23)	KETOCONAZOL (núm. = 23)	VALOR DE P
Edad media $\pm$ DE (años)	$62.3 \pm 4.5$	$61.2 \pm 4.3$	0.93
Sexo femenino [núm. (%)]	14 (0.8)	13 (56.5)	0.76
Área afectada [núm. (%)]			
• Interdigital	9 (39.1)	14 (60.8)	
• Plantar	10 (43.4)	6 (26.0)	
• Mixta	4 (17.3)	3 (13.0)	0.51
Cultivo positivo (%)	8	10	0.76
Luz de Wood positiva (%)	3	2	0.99
Hiperpigmentación (%)	14	13	0.93
Eritema (%)	16	18	0.65
Maceración (%)	17	10	0.03
Fetidez (%)	11	13	0.64
Sudoración excesiva (%)	14	9	0.27
Examen directo (%)	23	21	0.48

**Cuadro 2.** Características de desenlace

CARACTERÍSTICA	BIFONAZOL (núm. = 23)	KETOCONAZOL (núm. = 23)	VALOR DE P
Primera evaluación (día 15) (%)			
Hiperpigmentación	18	19	0.50
Eritema	20	18	0.45
Maceración	11	14	0.33
Fetidez	10	12	0.76
Sudoración excesiva	11	14	0.35
Examen directo	7	11	0.18
Segunda evaluación (día 30) (%)			
Hiperpigmentación	11	18	0.03
Eritema	13	17	0.36
Maceración	10	10	1.00
Fetidez	7	5	0.54
Sudoración excesiva	7	10	0.73
Examen directo	2	2	1.00

## Conclusiones

Con este estudio pudo corroborarse que las dos moléculas son clínicamente eficaces. En la tiña de los pies, la respuesta terapéutica es similar entre bifonazol y ketoconazol a las cuatro semanas. Observamos una tendencia hacia una mejoría más temprana con el uso de bifonazol, de acuerdo con el resultado del examen directo en la segunda semana. Encontramos que después de cuatro semanas de iniciarse el tratamiento, la hiperpigmentación es un elemento clínico que estuvo presente más largo tiempo con ketoconazol que con bifonazol.

Sin afán de justificar la realización de este trabajo por motivos económicos, aduciendo el menor costo de los antimicóticos utilizados, no puede dejar de mencionarse que, ante la avalancha de nuevos antimicóticos y sus elevados costos, es conveniente meditar acerca de la posibilidad de seguir utilizando algunos de los ya conocidos, sobre todo en estratos sociales con bajo nivel socioeconómico. Además, los antimicóticos prescritos tienen la ventaja de presentar una buena cosmética y de ofrecer una persistencia prolongada en el sitio de aplicación.

## REFERENCIAS

1. Rotta I, Sánchez A, Gonçalvez PR, Otuki MF, Correr CJ. "Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review". *Br J Dermatol.* 2012; 166(5): 927-933.
2. 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.
3. Shemer A, Grunwald MH, Davidovici B, Nathansohn N, Amichai B. "A novel two-step kit for topical treatment of tinea pedis-an open study". *JEADV.* 2010; 24: 1099-1101.
4. Arenas R, Bonifaz A, Padilla MC. *Micosis superficiales*. Tercera Revisión del Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. México, UNAM, 2006.
5. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 4<sup>a</sup> ed; México, McGraw-Hill, 2011: 61-91.
6. Bonifaz A, Araiza Santibáñez J, Ramírez Dovala Sa, Ponce Olivera RM. "Estudio de eficacia y seguridad de sertaconazol crema 2% en tratamiento de tiña de los pies". *Dermatología CMQ.* 2011; 9(1): 10-15.
7. Manjunath Shenoy M, Teerthanath S, Karnaker VK, Girisha BS, Krishna Prasad MS, Pinto J. "Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis". *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74(3): 226-229.