
TRATAMIENTO DE DERMATOFITOSIS CON ITRACONAZOL.
COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.
UNIDAD MEDICA - CENTRO DE ESPECIALISTAS CES
SEPTIEMBRE 1988 - FEBRERO 1990

A. Zuluaga de C., C.A. Posada S., R.D. Vergara K.*

PALABRAS CLAVES: *Dermatofitosis - Itraconazol - Tratamiento.*

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y al azar, determinando la eficacia del Itraconazol en el tratamiento de las dermatofitosis, a una dosis de 100 mg. diarios durante 15 o 30 días en la Unidad Médica CES en Medellín y el Centro de Salud CES en Sabaneta, desde Septiembre de 1988 a Febrero de 1990.

Se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico clínico y comprobación micológica de dermatofitosis; se realizó evaluación clínica, micológica y de laboratorio antes y al final del tratamiento, y sólo clínica 15 días post-terapia.

El principal microorganismo aislado fue el *T. rubrum* (53%). Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas fueron descamación, inflamación y síntomas subjetivos; se observó un aumento en la curación de éstas a los 15 días de haber finalizado el tratamiento: del 21% al 57% en el grupo de tratamiento por 15 días y del 9% al 27% en el grupo de tratamiento por 30 días.

La curación micológica al final del tratamiento se presentó en el 78.5% de los pacientes tratados por 15 días y en el 72.7% de los tratados por 30 días, datos que son semejantes pero no estadísticamente significativos.

Dos pacientes presentaron efectos adversos y sólo se retiró uno del estudio por esta causa.

SUMMARY

We realized a prospective and random study to determine the effectiveness of itraconazol on the treatment of Dermatophytosis using 100 mg./day during 15 to 30 days. The study was done in the Unidad Médica CES al Medellín Starting on September 1988 to February 1990.

We gathered 25 patients who were diagnosed dermatophytosis by their clinical symptoms and mycologic studies; They had a complete clinical, mycological and laboratory evaluation before and the last day the treatment, and another clinical evaluation 15 days after de treatment.

We found *T. rubrum* as the main microorganism (53%). The most frequent clinical complains were descamation, inflammation and subjective symptoms; We observed an increase in the relieve of the symptoms 15 days after the treatment was completed: In the group treated for 15 days it was between 21 - 57% and in the group treated for 30 days it was between 9 to 27%.

* Dra. Angela Zuluaga de C.
Coordinadora Dermatología
César Augusto Posada S.
Rafael Darío Vergara K.
Internos
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

There was a mycologic cure ending the treatment in 78.5% of the patients treated for 15 days and 72.7% of the patients treated for 30 days. These results are similar but were did not have a statistical relevance.

Two patients have adverse effects to Itraconazol and only one patient retired.

KEY WORDS

Dermatophytosis - Itraconazol - Treatment.

INTRODUCCION

Las dermatofitosis son infecciones superficiales que comprometen: Piel, cabello y uñas; causadas por miembros de los géneros *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Tricophyton*; pueden ser tratados tópicamente con una amplia gama de compuestos, pero esta terapéutica es inadecuada cuando las lesiones son muy extensas o afectan el cuero cabelludo y las uñas (1). Su terapia oral incluye: Griseofulvina, Ketoconazol y recientemente el Itraconazol, el cual ha demostrado tener muchas ventajas con respecto a la terapia corriente en cuanto a porcentaje de curación y efectos secundarios (2-3-4-5). Es un derivado triazólico, lipofílico, pobremente soluble en solución acuosa y absorbido en forma oral con polietilén glicol (6).

Sintetizado en 1980 y utilizado en estudios clínicos hacia 1983; su mecanismo de acción envuelve una selectiva inhibición del citocromo P450 del hongo y una alteración de la síntesis de esterol de la membrana fúngica (7). Los niveles tisulares, particularmente la piel, exceden 5 veces los valores séricos, y se ha demostrado que persisten en ésta 2 a 4 semanas después de terminado el tratamiento (3-4-6-8-9). Tiene un amplio espectro antimicótico y ha sido utilizado con éxito tanto en micosis superficiales como sistémicas (entre estas últimas la Paracoccidioidomicosis) (10), lo mismo que en dermatomicosis recurrente o resistente a otros tratamientos (6).

Los resultados obtenidos en trabajos anteriores sugieren que este agente puede ser el primer antimicótico oral activo con resultados predecibles en dermatofitosis usado a regímenes de tratamiento relativamente cortos (5); por esto, con el presente trabajo, se pretende demostrar la eficacia de este agente en dos formas de tratamiento para comparar con otros estudios y fijar así el tiempo de terapia más corto.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal en la Unidad Médica CES en Medellín y el Centro

de Salud CES de Sabaneta, en el período de Septiembre de 1988 a Febrero de 1990.

Es un estudio abierto y al azar en el cual se comparó la eficacia del tratamiento con Itraconazol durante 15 o 30 días.

Se tomaron inicialmente 30 pacientes con clínica de infección por dermatofitos, comprobada por laboratorio (KOH y cultivo); 5 de estos hubo que retirarlos del estudio por razones que posteriormente se describirán. De los 25 pacientes que se estudiaron, 14 recibieron terapia por 15 días y 11 por 30 días.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Paciente con Tinea unguium, excepto Tinea pedis más unguium.
- Pacientes con otras micosis superficiales o enfermedad micótica sistémica.
- Tratamiento antimicótico sistémico dentro del mes antes de empezar la droga, o tópico dentro de 15 días antes.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes menores de 15 años.
- Pacientes seriamente enfermos.
- Pacientes poco confiables.

Terapia: Cada uno tomó una cápsula de 100 mg. (caja x 15) de Itraconazol diaria, por las mañanas, por 15 o 30 días según el orden de llegada. Durante el período en estudio, todos los tratamientos tópicos fueron excluidos (corticosteroides, antibióticos, antisépticos, antimicóticos, o combinaciones de ellos). Después del período de tiempo asignado de tratamiento con Itraconazol, se suspendía la terapia independientemente de la respuesta lograda.

Se les práctico Evaluación: Micológica (KOH y Cultivo), de laboratorio (Hemoleucograma, sedimentación y transaminasas) antes y al final de la terapia. Evaluación clínica antes, al final, y dos semanas post-terapia, teniendo en cuenta los siguientes parámetros: Descamación, Exudación y/o Vesiculación, Fisuras y/o Maceración, Eritema y/o Inflamación y síntomas subjetivos; clasificándolos en niveles 0 - 1 - 2 - 3 dependiendo del grado de severidad, siendo.

- 0: Ausente
- 1: Leve
- 2: Moderado
- 3: Severo

Se evaluó además la presencia de efectos adversos. A los datos obtenidos se les realizó las pruebas estadísticas de:

- Mann Whitney o Test de comparación intergrupo.
- Test de probabilidad exacta de Fisher.
- Razón de disparidad.

La significación estadística se realizó mediante la prueba Z con una significancia (probabilidad) del 95%.

RESULTADOS

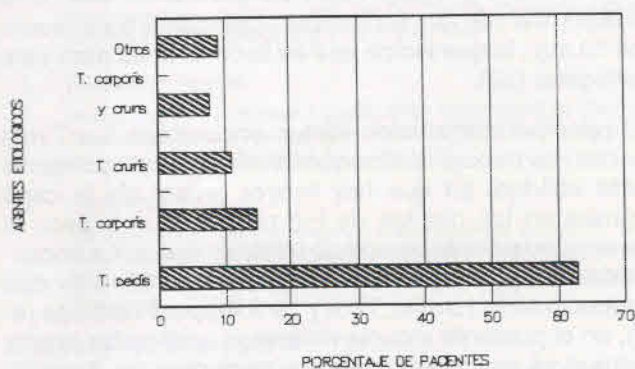
De los 30 pacientes evaluados inicialmente, se retiraron 5 por las siguientes razones: 3 por terapia muy corta (ya que inicialmente se iba a evaluar el tratamiento a 7 días); 1 por presentar efectos secundarios (se describirá posteriormente); y 1 por no tener control clínico post-terapia.

De los 25 pacientes estudiados, la edad promedio fue de 37.1 años (rango de 17-80 años); de sexo masculino 18 (72%), del sexo femenino 7 (28%).

La mediana de la evolución de la infección fue de 10 meses (rango de 0.5 - 120 meses).

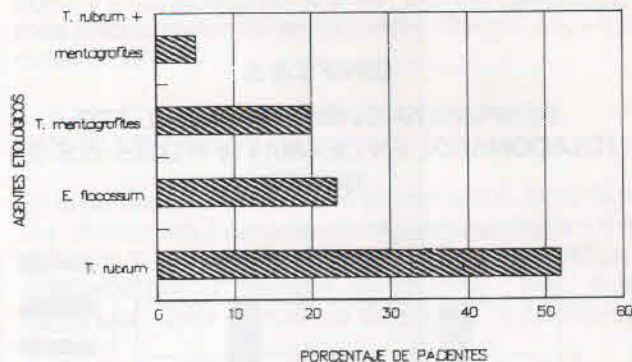
La Tinea pedis fue la principal afección encontrada (63.8%) seguida por la T. corporis y la T. cruris (Gráfico 1).

GRAFICO 1.
LOCALIZACION DE LESIONES
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90



El principal microorganismo aislado fue el T. rubrum (53%), seguido por E. floccosum y T. mantagrophytes (Gráfico 2).

GRAFICO 2.
AGENTES ETIOLÓGICOS
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90



En la evolución clínica con los parámetros evaluados antes, al final y 15 días post-tratamiento, ilustrados en las Gráficas 3 y 4 se destacó que la descamación, inflamación, y síntomas subjetivos fueron los más frecuentemente encontrados y se observó un buen porcentaje de curación y mejoría clínica al final del tratamiento, el cual aumentó aún más a los 15 días post-terapia.

GRAFICO 3.
SIGNOS-SINTOMAS TTO 15 DIAS
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90

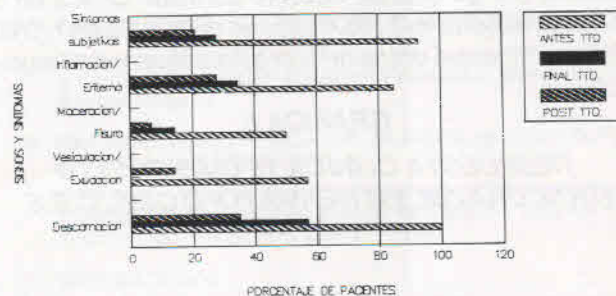
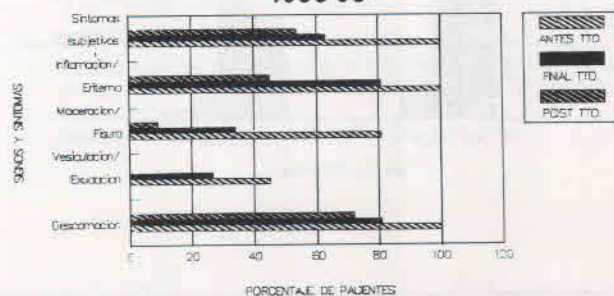
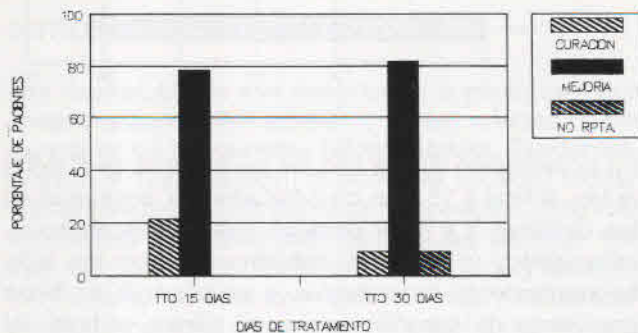


GRAFICO 4.
SIGNOS-SINTOMAS TTO 30 DIAS
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90



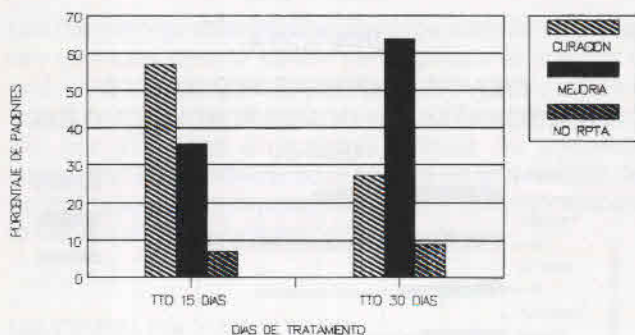
De los 14 pacientes que se trataron por 15 días, 3 (21.4%) presentaron curación clínica; 11 (78.5%) mejoría. De los 11 pacientes que se trataron por 30 días, 1 (9%) presentó curación clínica; 9 (81.8%) mejoría; y en 1 (9%) no se observó respuesta (al final del tratamiento) (Gráfico 5).

GRAFICA 5.
RESPUESTA CLINICA AL FINAL TTO
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90



En 15 días post-tratamiento, del grupo tratado por 15 días, presentaron curación clínica 8 (57.1%); mejoría 5 (35.7%); y no respuesta 1 (7.1%). En los pacientes tratados por 30 días se observó curación clínica en 3 (27.2%); mejoría en 7 (63.6%); y no respuesta en 1 (9%) (Gráfico 6); estos datos no son estadísticamente significativos.

GRAFICA 6.
RESPUESTA CLINICA 15 DIAS POSTTO
ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS. C.E.S.
1988-90



En el grupo de tratamiento por 15 días, los cultivos resultaron negativos en 78.5% y en los 30 días en el 72.7%, al final del tratamiento (no se hizo cultivo 15 días post-tratamiento); estos datos no son estadísticamente significativos.

Cuando se analiza la respuesta global (clínica y micológica), al final del tratamiento por 15 días hubo: Curación clínica y micológica en el 50% de los casos; Mejoría clínica con curación micológica en el 21.4%; Mejoría clínica sin curación micológica en el 21.4%.

Al final del tratamiento por 30 días hubo: Curación clínica y micológica en 18.2%; Mejoría clínica con curación micológica en 54.5%; Mejoría clínica sin curación micológica 18.2%. Estos datos no son estadísticamente significativos.

Se reportaron efectos secundarios en 2 pacientes: Uno presentó prurito generalizado (pero no hubo necesidad de abandonar el tratamiento); el otro paciente presentó eritema multiforme menor, por lo que se tuvo que retirar del estudio. Este paciente no tenía antecedentes de enfermedad ni de alergia a drogas, ni estaba recibiendo medicación. El paciente sanó completamente con tratamiento médico.

No se reportó alteraciones hematológicas ni hepáticas por las pruebas de laboratorio analizadas.

DISCUSION

El promedio de edad de 37 años concuerda con estudios anteriores en los que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia hacia la tercera y cuarta década (4-5-7-11).

El principal microorganismo aislado fue el *T. rubrum* en un 53%, siendo éste el germen más frecuentemente encontrado en los demás trabajos realizados sobre esta entidad (5-7-8); responde excelentemente a la terapia con 100 mg. en comparación con el tratamiento de 50 mg., lo que indica que es la dosis ideal para este patógeno (12).

El principal diagnóstico clínico encontrado fue *Tinea pedis*; hay trabajos en los que toman como grupo aparte esta entidad, ya que hay mayor grosor de la capa córnea en las plantas de los pies, lo que implica la necesidad de más tiempo de tratamiento; se ha encontrado mayor eficacia en la terapia por 30 días con respecto al de 15 días, 74% y 59% respectivamente (4-5), en el presente estudio no fueron analizados aparte porque el escaso número de pacientes no permitía sacar conclusiones.

En estudios en los que comparan tratamientos con Itraconazol y griseofulvina, se encontró que al final de este (a 15 o 30 días), micológicamente no hubo mucha

diferencia entre ambos, pero a los 15 días post-tratamiento, esta era significativa en favor del Itraconazol; ya que los niveles en piel de la griseofulvina decaen paralelamente con los del plasma y los del Itraconazol son hasta 5 veces mayores y más duraderos que los sanguíneos, lo que explica que la cura micológica continúe entre el final del tratamiento y dos semanas posteriores (3-4). Aunque en el presente estudio no se realizó control micológico 15 días post-tratamiento, clínicamente se observó aumento de la curación del 21% (al final del tratamiento) al 57% (dos semanas post-tratamiento) en el grupo de terapia por 15 días; y del 9% al 27%, en los de terapia por 30 días.

En las dermatofitosis el parámetro más importante es el resultado micológico (7); aunque se presentó mayor curación clínica con el régimen de 15 días que con el de 30, la curación micológica al final de la terapia se presentó en el 78.5% y 72.7% respectivamente, lo que los hace estadísticamente semejantes. Resultado muy similar se observó en un estudio con 1944 pacientes, el cual tenía igual propósito que el nuestro (8). Otros estudios en los que se comparan estas dos formas de tratamiento con placebo, reportan que con 15 días de terapia no se observó respuesta estadísticamente significativa, en cambio con 30 días esta fue significativamente mayor con el Itraconazol (en éstos no se realizó evaluación post-terapia) (7-13).

Se encontró una baja frecuencia de efectos adversos. Hay estudios que indican que la frecuencia de efectos adversos no es más alta que con placebo (7); otros lo relacionan con la dosis: Mayor frecuencia con 100 mg. que con 50 mg. (12); otros con la duración del tratamiento: 4% con 15 días y 8.7% con 30 días (8); y otros en los que no se presentaron (2-5-6). Los efectos adversos más frecuentemente encontrados fueron: náuseas y cefalea (12-13).

CONCLUSIONES

En la población estudiada, el Itraconazol a dosis de 100 mg. diarias indujo una buena respuesta clínica y micológica en la dermatofitosis tratada. Esta dosificación es suficiente por un período de 15 días. Hay buena tolerancia y baja frecuencia de efectos secundarios.

AGRADECIMIENTOS

A Unidad Médica y Centro de Especialistas CES por su colaboración.

A. Janssen Farmacéutica por la financiación del estudio.

A los pacientes.

REFERENCIAS

1. LESHNER, J.L.; SMITH, G.
Antifungal Agents in Dermatology; Continuing Medical Education; Journal of the AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Vol 17. Number 3. September 1987. 383-91.
2. HULL, P.
itraconazole vs. Griseofulvin in the treatment of Dermatophytosis: a Double-blind Comparative Study. Unpublished Report. N 69456.
3. ZULUAGA, A. I.
Estudio Comparativo de la Eficacia de la Griseofulvina y del Itraconazol en el Tratamiento de las Tineas Corporis y Cruris. Revista CES Medicina. Vol 1. N 2. Dic. 1987.
4. DEGREEF, H et al.
Reduction of Treatment Length With Itraconazole in Common Dermatophytosis. Symposium at the 17th World Congress of Dermatology. Berlin West. May 24, 1987.
5. DEGREEF, H. et al.
Itraconazole in the Treatment of Dermatophyte Infections of the Skin: a Comparison Between 50 mg. and 100 mg. Daily Intakes. Review of Infectious Diseases. First International Symposium of Itraconazole, Oaxaca, México, October 7-8, 1985.
6. HAY, R.J. AND CLAYTON Y.M.
The Treatment of Chronic Dermatophytosis and Chronic Oral Candidosis With Itraconazole. Unpublished Report. N 45551.
7. ROSEEW, D et al.
Itraconazole in the Treatment of Superficial Mycoses: a Double-blind Study vs. Placebo. Unpublished Report. N 59615.
8. ALCANTARA, R.Y.; GARIBAY J.M.
Itraconazol en Dermatofitosis. Evaluación Multicéntrica. Investigación Médico Internacional (1988) 14, 281.
9. CAWENBERGH, G.; LEGENDRE, R. AND BLATCHFORD, N.
Itraconazol, Nuevo Antimicótico por Vía Oral: Su Perfil de Eficacia y Seguridad. Janssen Research Foundation Worldwide, 2340 Beerse, Belgium.
10. NARANJO, M.S.; TRUJILLO, M.; MUNERA, M.; RESTREPO, P.; GOMEZ I. AND RESTREPO, A.
Treatment of Paracoccidioidomycoses With Itraconazole. Corporacion para Investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. 1989.
11. MORIAS, J. et al.
Itraconazole in Dermatophytosis; a Multicenter Comparison Between 2 Dosages: Interim Results. Clinical Research Report, R 51211/15, October 1984.
12. RASMUSSEN, I. et al.
Itraconazole in the Treatment of Dermatophytosis. Unpublished Report. N 40419.
13. DOMINGUEZ, L, et al.
Itraconazole for 2 or 4 Weeks in the Treatment of Dermatophyte Infections of the Skin: a Combined Analysis of Double-blind Placebo-Controlled Studies. Clinical Research Report, R 51211/78, June 1987.