

ESTUDIO COMPARATIVO ABIERTO ENTRE ISOCONAZOL Y TIOCONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE MICOSIS CUTANEAS

Villamizar, José Rómulo
Pardo Castro, Gloria

RESUMEN

En un estudio abierto y comparativo, 24 pacientes con diagnóstico confirmado de micosis superficial (candidiasis, dermatofitosis) fueron distribuidos en dos grupos para recibir tratamiento tópico con dos preparados imidazólicos, nitrato de isoconazol o tioconazol en crema al 1%, una aplicación diaria durante máximo 4 semanas.

La micosis superficial más común en ambos grupos fue la candidiasis (50%) y la *tinea pedis*, la dermatofitosis más frecuente. Los resultados obtenidos con isoconazol (n = 12) fueron catalogados como buenos ó excelentes en el 83.4% y como moderados en el 16.6% de los casos; con tioconazol (n = 12) en el 50% y el 25% de los casos respectivamente.

Ambos preparados fueron eficaces y bien tolerados. No se presentaron reacciones secundarias que obligaran a la suspensión del tratamiento. En la micosis superficiales, los antifúngicos imidazólicos tópicos de amplio espectro son eficaces y bien tolerados.

INTRODUCCION

Las micosis superficiales constituyen entidades de alta frecuencia, con distribución mundial^{1,2}. En Colombia, un gran porcentaje de la población sufre o ha sufrido alguna vez enfermedad por dermatofitos o levaduras, motivo por el cual es necesario contar con un buen antimicótico especialmente de amplio espectro^{3,4,5}. En este trabajo se pretende evaluar la eficacia de dos de estos antimicóticos^{6,7,8}

OBJETIVOS

El objetivo específico es verificar la eficacia comparativa en cuanto a su utilidad y tolerancia entre el isoconazol y el

tioconazol, en pacientes con diagnóstico confirmado de micosis superficial (dermatofitosis, pitiriasis versicolor o candidiasis cutánea).

Marco teórico

Tiñas: Las micosis causadas por los dermatofitos se denominan tiñas^{1,9}. Los hongos causantes se clasifican en tres géneros: *Microsporium*, *Tricophyton* y *Epidermophyton*^{1,2,9,10,11,12}. La tiña se manifiesta en forma diferente de acuerdo a la región corporal afectada y así mismo, hay un comportamiento diverso de los microorganismos para invadir determinadas estructuras^{1,2,10,12,13,14}; así como el *T. rubrum* comúnmente afecta las uñas, el *E. floccosum* nunca ataca el pelo y sólo ocasionalmente afecta la uñas^{1,2,10,12}. Además, algunas especies sólo producen cambios inflamatorios mientras que otras ocasionan lesiones granulomatosas, reacciones que dependen tanto de la capacidad antigénica del agente causal, como de la respuesta del huésped^{2,15,16}.

Las tiñas, de acuerdo a su localización, se clasifican en: T. de la cabeza, de la barba, de la cara, del cuerpo, crural, de las manos, de los pies y de las uñas^{1,2,10,9,14,11,12}.

Candidiasis cutánea: La especie más comprometida es la *Candida albicans* que produce lesiones muy inflamatorias, humedades, en algunos sitios con satelitosis^{1,6,7,8,9,11,13,14,17,18}.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó de manera comparativa, abierta y randomizada, utilizando los preparados comerciales actualmente de venta en el país.

Se incluyeron 61 pacientes, quienes se distribuyeron según lista aleatoria a uno u otro de los preparados de investigación, 30 en el grupo isoconazol y 31 en el grupo tioconazol, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previstos en el protocolo.

Cada paciente recibió un número, en orden creciente, de acuerdo con la secuencia de su ingreso al estudio. Se diligenció un formulario para recolección y procesamiento de la información.

Diagnóstico: se basó en el cuadro clínico y el examen microscópico de las escamas y detritus de las lesiones, tratados con KOH al 10%. El diagnóstico exacto de la especie se realizó mediante el cultivo.

José Rómulo Villamizar MD Dermatólogo, Docente
Gloria Pardo Castro, Bacterióloga, Docente
Universidad Nacional, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidades de Dermatología y Patología Infecciosa, Hospital San Juan de Dios
Santafé de Bogotá
Trabajo presentado en el XIX Congreso Colombiano de Dermatología, San Andrés (Islas), Septiembre de 1992

El estudio se completó en algunos casos especialmente en Pitiriasis Versicolor, con fluorescencia empleando la luz de Wood que es parte del espectro de la luz ultravioleta invisible de onda larga (365 nm), la cual induce una fluorescencia visible útil en algunos diagnósticos^{2,12,17}.

Una vez realizado el examen clínico, cultivo y un examen microscópico se inició tratamiento según orden de randomización, el cual fue suspendido en casos de cultivo negativo para hongos; la aplicación del preparado se hizo de acuerdo a las siguientes indicaciones:

Preparados, composición y empleo:

Isoconazol (Icaden[®]) crema al 1%, tubo x 20 g.

Un gramo contiene 10 mg de nitrato de isoconazol

Tioconazol (Trosyd[®]) crema al 1%, tubo x 20 g.

Un gramo contiene 10 mg de tioconazol.

Para ambos preparados se recomendaron medidas higiénicas durante el tratamiento, como secado cuidadoso de las áreas afectadas, especialmente en pliegues cutáneos.

Las evaluaciones clínicas fueron realizadas siempre por un mismo médico, sobre una sola lesión representativa y, los datos se consignaron en las respectivas casillas de la ficha clínica de seguimiento. Igualmente se registraron los resultados de los exámenes micológicos realizados al ingreso y al final del tratamiento.

Criterios de evaluación: La respuesta terapéutica se evaluó con base en los parámetros objetivos y subjetivos consignados en la ficha clínica (Anexo N^o 1).

Se utilizaron los criterios de cura, mejoría y no mejoría, considerando los resultados de acuerdo con la siguiente escala:

- a. Excelentes: Cura clínica y micológica (KOH y cultivos negativos).
- b. Buenos: Mejoría clínica y cura micológica (KOH y cultivos negativos).
- c. Moderados: Mejoría clínica sin cura micológica (KOH y cultivos negativos).
- d. Sin efectos: Sin mejoría clínica ni cambios micológicos (KOH y cultivos positivos).

Criterios de admisión: Fueron incluidos pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de micosis superficial (dermatofitosis o candidiasis cutánea) de cualquier localización. Debían estar libres de tratamiento por lo menos dos semanas antes de su incorporación al estudio y si recibían tratamientos adyuvantes antipruriginosos o antiinflamatorios se les suspendió la medicación mínimo 72 horas antes.

Criterios de exclusión: Pacientes que adicionalmente requerían tratamiento local o sistémico con: antibióticos, antimicóticos sistémicos, corticoides, inmunosupresores, citostáticos o anti-pruriginosos. Pacientes en primer trimestre de embarazo.

Micosis de mucosas o genitales o afecciones virales.

Pacientes con alergia comprobada a los derivados imidazólicos o con onicomicosis.

Pacientes con hallazgos clínicos positivos, pero con examen microscópico negativo para hongos o con cultivo negativo. Procesos tuberculosos o luéticos en la zona de tratamiento.

Motivos para suspender el tratamiento: Pacientes a quienes se les agregó al cuadro micótico, durante el estudio, cualquier enfermedad sistémica o dermatológica que justificara medicación adicional o que presentaran hipersensibilidad o irritación local.

A todos los pacientes aptos para el estudio se les explicó previamente sobre la naturaleza del mismo y se obtuvo su consentimiento oral, acogiéndolos a la declaración de Helsinki (1964) y sus respectivas revisiones de Tokio (1975) y Venecia (1983).

RESULTADOS

Sexo: Entre los pacientes que cumplieron los requisitos del protocolo, hubo una ligera superioridad del sexo femenino en proporción aproximada de 1.7 : 1 (ver Tabla N^o 1).

Edad: De los 24 pacientes incluidos en el estudio, observamos que no existe una distribución homogénea de grupos de edad. Sólo encontramos un ligero aumento en la cuarta y sexta décadas (ver Tabla N^o 2). El promedio de edad en el grupo tratado con isoconazol fue de 43.8 años (rango: 7-72), el del grupo tratado con tioconazol 39.7 años (rango: 5-82).

La tabla N^o 3 muestra la distribución de los 2 preparados empleados por sexo.

La evolución del cuadro clínico fue menor a 30 días en el 16.7% de los casos y superior a 60 días en el 83.3% de los pacientes incluidos en el grupo isoconazol. A su vez, 25% de los pacientes incluidos en el grupo tioconazol tenía una evolución de su dermatomycosis inferior a 30 días, 16.7% entre 30 y 60 días y superior a 60 días en 58.3% de los casos.

El tamaño de la lesión evaluada para el grupo isoconazol fue menor de 3 cm en el 33.3% de los casos, entre 3 y 5 cm en el 16.7% y mayor de 5 cm en el 50% de los pacientes. Para el grupo tioconazol la lesión tenía un tamaño menor a 3 cm en el 50% de los casos, entre 3 y 5 cm en el 33.3% y mayor a 5 cm sólo en el 16.7% de los pacientes incluidos.

Tabla 1.
Distribución por sexo
n = 24

Sexo	No.	%
M	9	33.3
F	15	66.7
Total	24	100.0

M = Masculino
F = Femenino

Tabla 2.
Distribución por grupos de edad
n = 24

GRUPO DE EDAD (años)	No.
< 10	2
11 - 20	2
21 - 30	2
31 - 40	9
41 - 50	2
> 50	7
TOTAL	24

Tabla 3.
Distribución de Preparados empleados por sexo
n = 24

Sexo	Isoconazol	Tioconazol	Total
M	4	5	9
F	8	7	15
Total	12	12	24

M = Masculino
F = Femenino

Tabla 4.
Impresión diagnóstica clínica
n = 24

	Casos	%
Tinea cruris	2	8.3
Tinea pedis	7	29.2
Tinea corporis	2	8.3
Tinea capitis	1	4.2
Candidiasis	12	50.0
TOTAL	24	100.0

Tabla 5.
Hongos aislados por cultivo
n = 24

	Grupo isoconazol n ₁ = 12	Grupo tioconazol n ₂ = 12
Candida albicans	6	6
Trichophyton mentogrophytes	1	2
Epidermophyton floccosum	2	1
Microsporum canis	1	2
Trichophyton rubrum	2	1

Tabla 6.
Resultados con Isoconazol
n = 12

	Sexo		TOTAL	%
	M	F		
Excelentes	3	5	8	66.7
Buenos	0	2	2	16.7
Moderados	1	1	2	16.7
Sin efecto	-	-	-	-
TOTAL	4	8	12	100.0

Tabla 7. Resultados con Tioconazol
n = 12

	Sexo		TOTAL	%
	M	F		
Excelentes	2	2	4	33.3
Buenos		2	2	16.7
Moderados	1	2	3	25.0
Sin efecto	2	1	3	25.0
TOTAL	5	7	12	100.0

Impresión diagnóstica: Estos datos corresponden a la impresión clínica, dada por la evolución de la enfermedad y el examen físico del paciente, y corroborada por el estudio micológico. Observamos que la micosis superficial más común fue la candidiasis con 12 casos que corresponden al 50% del total. Entre las tiñas la más frecuente fue la pedis con 7 casos para el 29.2%. No se encontró ningún caso de *Tinea manuum* (ver Tabla N° 4). En la tabla N° 5 se aprecia la distribución de los diversos agentes causales aislados, por grupo de tratamiento.

Evolución y resultados: Se tomaron 4 parámetros para uno y otro producto: resultados excelentes, buenos, moderados y sin efectos. Se encontró un total de 12 casos valorados como excelentes (8 en el grupo isoconazol correspondientes a 66.7%, 4 en el grupo tioconazol - 33.3%) y 9 casos evaluados como moderados a buenos (4 en el grupo isoconazol - 33.3% - y 5 en el grupo tioconazol - 41.7%). Con isoconazol la tasa global de respuestas catalogadas como buenas o excelentes fue de un 83.4%.

No se encontraron casos sin respuesta en el grupo de isoconazol, mientras que en el de tioconazol se observaron 3 (ver Tablas N° 6 y 7).

Es de resaltar la excelente tolerancia a ambos preparados pues no se presentaron reacciones adversas que obligaran a la suspensión del tratamiento, o a emplear medidas terapéuticas especiales.

DISCUSION

De los 61 paciente seleccionados en el estudio tuvimos 37 abandonos, de lo cual deducimos que a pesar de una intensa información y motivación, en nuestro medio no existe una

buena colaboración de los pacientes y el seguimiento se hace difícil.

La mayoría de los paciente eran mujeres (67.5%), lo cual puede estar asociado con motivos ocupacionales o ambientales entre otros los oficios domésticos^{6,18,7,8}.

Las micosis superficiales afectan a todas las edades y aún cuando la *Tinea capitis* es más frecuente en los niños^{1,2,9,10,6,7,8,18}, sólo se observo un caso en el estudio.

Se encontró que la mayoría de las micosis superficiales fueron candidiasis, seguidas de la *Tinea pedis*; curiosamente no se presento ninguna *Tinea manuum*.

Se pudo observar una buena eficiencia de los dos productos. Es conocido el hecho de que no se aprecia una diferencia significativa entre ellos^{6,7,8,18}, aunque vale la pena resaltar el hecho de que en nuestro estudio no se encontraron casos sin respuesta en el grupo isoconazol mientras que en el grupo tioconazol sí, lo cual pudo deberse a la mala técnica de aplicación.

Finalmente, en las micosis superficiales los antifúngicos imidazólicos tópicos de amplio espectro son terapéuticamente eficaces y bien tolerados^{6,7,8,18}.

BIBLIOGRAFIA

1. Domonkos A, Arnold H, Odom R, Andrews Tratado de Dermatología. Salvat. Barcelona, España. 3ª Edición. 1985; 376-412.
2. Findlay G. Superficial fungous infections. En Fitzpatrick T, (ed). Dermatology in General Medicine. McGraw Hill Book Co. New York, U.S.A. 2ª Edición. 1979; 1509-1533.

3. Wendt H, Kessler H J. Antimicrobial activity of the broad spectrum antimycotic isoconazole nitrate in humans. Drug Res 1979; 29(1): 846-848.
4. Kessler H J., Haude D, Schobel C. Study on isoconazole nitrate, a novel broad spectrum antimycotic, in animal experiments. Drug Res 1979; 29(II): 1353-1357.
5. Kessler H J. Microbiological studies on isoconazole nitrate, a broad spectrum antimycotic from the series of imidazol derivatives. Drug Res 1979; 29(II): 1344-1351.
6. Carvajal R M. El nitrate de isoconazol en el tratamiento tópico de algunas dermatosis. Compendium I(3) Feb 1981.
7. Santiago P D, Ruiz - Maldonado R. El nitrate de isoconazol: un nuevo antimicótico tópico. Compendium I(3) Feb 1981.
8. Miranda de Castro L C, Anuar A, Pereira L C, et al. Nitrate de isoconazol en micosis superficiales: estudio multicéntrico. An Bras Dermatol 1988; 63(3): 322-327.
9. Sauer G C. Enfermedades de la piel - Editorial Interamericana - México D.E., Mejiço. 3ª Edición. 1976; 121-138.
10. Baxter D. Superficial and deep micotic infections. En: Mosehella S, Pillsbury D, Hurley H (eds). Dermatology. W.B. Saunders Co. Philadelphia - London - Toronto. 2ª Edición. 1975; 621-676.
11. Guzman M A. Micología Médica. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia. 1977; 139-175.
12. Elewski B E, Hazen P G. Micosis superficiales y los dermatofitos. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 655-673.
13. de Graciansky P. La Dermatología. Edit Industrial Gráficas Francisco Casamajó. Barcelona, España. 1970; 62-69.
14. Burckhardt W. Atlas y Compendio de dermatología y venereología. Edit labor. Barcelona, España. 1ª Edición 1966; 51-54.
15. Russell S W, Quentin N M, Pearsall N. Inmunology. Interamericana. México D.F., Méjico. 1ª Edición 1970; 285-286.
16. Altman L C. Mecanismos inmunitarios básicos en la hipersensibilidad inmediata. Clin Med Nort. Interamericana. México D.F., Méjico. 1981; (5): 945-962.
17. Bergers M., Cauwenbergh G, Van den Ven et al. Pitiriasis versicolor y Pitirosporium ovale. Int J Dermatol 1987; 26: 586-589.
18. Nishiki K, Kudoh D, Oshino N. Study on antimycotic action of isoconazol - Mechanism of fungicidal action in candida yeasts. Japan J Med Mycol 1982; 23:227.

Agradecimientos: A los Dres. Alvaro Acosta, Josefina Montaña y Marta Inés Lozano, estudiantes de postgrado, por su ayuda en la selección de pacientes, y a la Unidad de Patología Infecciosa.