
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA GRISEOFULVINA Y DEL ITRACONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS TINEAS CORPORIS Y CRURIS

A.I. Zuluaga (*)

RESUMEN

Con el objeto de comparar la eficacia de dos antimicóticos administrados por vía oral, se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de dermatofitosis comprobado clínica y micológicamente. Tales pacientes recibieron 500 mg de griseofulvina o 100 mg de itraconazol, en una sola dosis, en la mañana y por 15 días. Se hicieron evaluaciones clínicas y de laboratorio al comienzo y al final del tratamiento así como dos semanas posterapia.

Un paciente tuvo doble infección micótica y se consideró como dos casos, para un total de 21; de éstos, 10 fueron tratados con griseofulvina y 11 con itraconazol.

Se encontró que ambos antimicóticos fueron efectivos para producir curación tanto desde el punto de vista clínico como micológico, sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, el itraconazol mostró ser superior cuando, a las dos semanas posterapia, se analizaron independientemente las variables clínicas de descamación, inflamación y síntomas subjetivos.

Ninguna de las dos drogas produjo alteraciones hematológicas, hepáticas, ni renales; cuatro

pacientes que presentaron síntomas secundarios fueron del grupo tratado con griseofulvina.

INTRODUCCION

Las dermatofitosis son enfermedades causadas por hongos queratinofílicos cuyo cuadro clínico depende del sitio anatómico comprometido. La tinea corporis y particularmente la cruris, son muy frecuentes en nuestro medio, posiblemente porque se ven favorecidas por el clima tropical (1).

El tratamiento de estas micosis puede lograrse con varios compuestos, entre ellos la griseofulvina, la cual es un antibiótico producido por hongos del género *Penicillium*, que fuera descrita en 1939 por Oxford y utilizada hacia 1958 para el tratamiento de las dermatofitosis humanas. Esta droga inhibe la actividad mitótica en metafase, se absorbe por vía oral y alcanza altos niveles en la capa córnea. Es efectiva sólo contra dermatofitos y hasta hace poco era prácticamente la única droga sistémica disponible para su tratamiento. Desafortunadamente, su absorción en tracto gastrointestinal no es uniforme y frecuentemente produce efectos secundarios a nivel digestivo; es, además, fotosensibilizante e interfiere con otras drogas (2).

Más recientemente se han desarrollado derivados azólicos antifúngicos, que tienen amplio espectro y que son activos no sólo contra dermatofitos sino también contra levaduras y

(*) Angela I. Zuluaga. Profesora de Dermatología. Instituto de la Salud - CES. Medellín.

hongos dimórficos. Tienen buena absorción por vía oral y actúan interfiriendo con la síntesis de los esteroles de la membrana de la célula fúngica, específicamente con el ergosterol (3) y (4). Producen una inhibición enzimática del citocromo microsomal P450 interfiriendo con la demetilación del lanosterol y a su vez, en la biosíntesis del ergosterol de la membrana. Esto lleva a una alteración en la permeabilidad de la membrana y al desarreglo en la síntesis de quitina con la consiguiente muerte celular (5), (6) y (7).

Dentro de este grupo están el ketoconazol y un nuevo derivado triazólico, el itraconazol. Este último está en investigación clínica y tiene buenas perspectivas terapéuticas y menos efectos secundarios (8).

Con el objeto de comparar las drogas desde el punto de vista de eficacia y de efectos adversos, se llevó a cabo un estudio doble ciego, entre la griseofulvina y el itraconazol, para el tratamiento de pacientes con tineas corporis y cruris.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico clínico y micológico (directo y cultivo) de tinea corporis y/o cruris, los que fueron escogidos al azar. Se excluyeron pacientes que tuvieran otras micosis, mujeres embarazadas, personas gravemente enfermas o aquellas que parecían no estar en condiciones de cumplir con el protocolo del estudio.

Para ser incluido en tal estudio, el paciente no debería haber recibido tratamiento antimicótico ni tópico ni sistémico, en los 15 y 30 días anteriores al estudio, respectivamente. Los pacientes eran informados de la naturaleza experimental del trabajo.

Se evaluaron los parámetros clínicos y de laboratorio al comienzo y al final de la terapia y dos semanas después de terminado el tratamiento.

Clínicamente se calificaron la descamación, la inflamación y los síntomas subjetivos. Tales variables se graduaron en una escala de 0, 1, 2, siendo 0 la ausencia del signo o síntoma, 1 moderado y 2 la más severa manifestación del mismo. Los estudios de laboratorio compren-

dieron exámenes micológicas y de sangre; se realizaron directos y cultivos para hongos antes y al final de la terapia y en esas mismas fechas, se sangró al paciente para hemoleucograma, bilirrubina, fosfatases alcalinas, transaminasas, glicemia, creatinina y colesterol.

Con respecto a la terapia, la droga estaba disponible en cajas iguales, numeradas, con 30 cápsulas idénticas que contenían bien fuera 250 mg de griseofulvina o 50 mg de itraconazol (doble ciego). El paciente debía tomar dos cápsulas diarias juntas, con el desayuno, suspendiéndose la terapia a los 15 días, independientemente de la respuesta. No se usó ningún otro tipo de drogas, ni tópicas ni sistémicos, durante este período, ni en los 15 días siguientes al mismo. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Fisher y Mann Whitney.

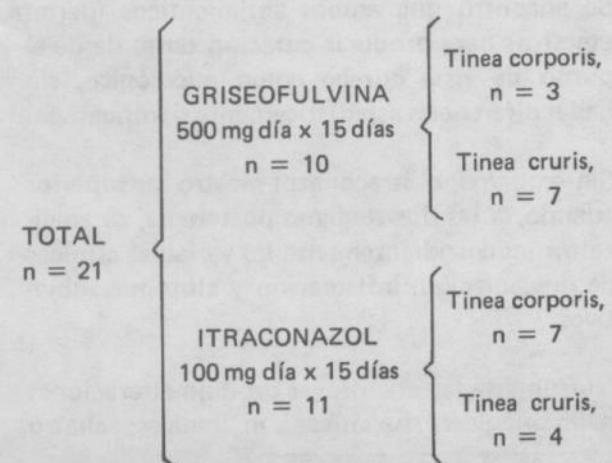
RESULTADOS

Datos generales:

De los 20 pacientes, uno tuvo doble infección micótica, tinea corporis y cruris, causadas por agentes diferentes, por lo cual se lo incluyó en el análisis como 2 casos, resultando un total de 21 pacientes; una vez develado el código, se encontró que 11 pacientes habían sido tratados con itraconazol y 10 con griseofulvina (Tabla 1).

TABLA 1.

ARBOL DE POBLACION



Del grupo de pacientes tratados con itraconazol, 8 fueron hombres y 3 mujeres, con edades comprendidas entre 11 y 47 años y un promedio de 24. El peso de este mismo grupo osciló entre 34 y 75 kg ($\bar{X} 58,27$) y la talla entre 1,62 y 1,80 cm ($\bar{X} 165,82$). La duración en días de la infección micótica varió entre 80 y 730.

De los pacientes tratados con griseofulvina, 7 fueron hombres y 3 mujeres, con edades que iban desde los 16 hasta 64 y un promedio de 35 y 50 años. El peso en kilogramos de estos pacientes estaba entre 47 y 115 ($\bar{X} 72,8$) y la talla entre 145 y 186 cm ($\bar{X} 168,90$). La infección había durado entre 5 y 212 días.

Agentes etiológicos:

Los hongos causantes de la tinea cruris fueron: *E. flaccosum*, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

La tinea corporis fue producida por *M. gypseum*, *E. floccosum* y *T. rubrum*.

Respuesta a la terapia:

Analizando independientemente los resultados desde el punto de vista clínico, se definió como "respuesta clínica" cuando había habido curación o marcada mejoría y como "no respuesta", cuando la lesión residual era considerable, no habían tenido cambios o bien el paciente había empeorado. Aceptamos como curación micológica cuando tanto el directo como el cultivo daban negativos. La curación clínica queda ilustrada en dos pacientes: una con tinea corporis producida por *M. gypseum*, antes y después de la terapia (Figuras 1 y 2) y otra con tinea cruris producida por *T. rubrum* (Figura 3). En esta ocurrió marcada mejoría clínica después de la terapia, quedando sólo leve hiperpigmentación residual (Figura 4).



FIGURA 1

Tinea Corporis producida por *M. gypseum* antes de la terapia.



FIGURA 2

La misma paciente de la Figura 1 después del tratamiento.



FIGURA 3

Paciente con tinea cruris producida por *T. rubrum*.



FIGURA 4

La misma paciente de la Figura 3 después del tratamiento.

La respuesta clínica comparativa de las dos drogas, al final del tratamiento, dos semanas después, se muestra en la Tabla 2. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las dos drogas.

TABLA 2.
RESPUESTA CLÍNICA

Efectos	DROGAS							
	GRISEOFULFINA				ITRACONAZOL			
	Final de la terapia		2 semanas posterapia		Final de la terapia		2 semanas posterapia	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Respuesta	9	(90)	9	(90)	10	(91)	11	(100)
No Respuesta	1	(10)	1	(10)	1	(9)	0	

Analizando independientemente cada variable clínica, encontramos que para el signo descamación (Tabla 3), se observó una diferencia estadísticamente significativa a las dos semanas posterapia y a favor de itraconazol ($P = 0,033$). En cuanto a la inflamación (Tabla 4), el itraconazol mostró ser más efectivo tanto al suspender la terapia como en el seguimiento posterior ($P = 0,010$). Cuando se estudiaron los síntomas subjetivos a las dos semanas postratamiento (Tabla 5), se encontró también una mejor respuesta con el itraconazol ($P = 0,030$).

TABLA 3.
RESPUESTA DEL SIGNO CLÍNICO DESCAMACIÓN

RESPUESTA	Antes	DROGAS			
		GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
		No.	%	No.	%
Ninguna	0	—	0	—	
Moderada	3	(30)	0	—	
Severa	7	(70)	11	(100)	

RESPUESTA	Final del Tratamiento	DROGAS			
		GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
		No.	%	No.	%
Ninguna	2	(20)	5	(45)	
Moderada	6	(60)	5	(45)	
Severa	2	(20)	1	(9)	

RESPUESTA	Post-terapia	DROGAS			
		GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
		No.	%	No.	%
Ninguna	5	(50)	10	(91)	
Moderada	3	(30)	1	(9)	
Severa	2	(20)	0	—	

TABLA 4.
RESPUESTA DEL SIGNO CLÍNICO INFLAMACIÓN

RESPUESTA	RESULTADOS TERAPIA	DROGAS			
		GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
		No.	%	No.	%
Antes	Ninguna	0	—	0	—
Antes	Moderada	5	(50)	8	(73)
Antes	Severa	5	(50)	3	(27)
Final del Tratamiento	Ninguna	2	(20)	7	(64)
Final del Tratamiento	Moderada	8	(80)	4	(36)
Final del Tratamiento	Severa	0	—	0	—
Post-terapia	Ninguna	5	(50)	11	(100)
Post-terapia	Moderada	4	(40)	0	—
Post-terapia	Severa	1	(10)	0	—

TABLA 5.
RESPUESTA DE LOS SÍNTOMAS SUBJETIVOS

RESPUESTA	Antes	DROGAS			
		GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
		No.	%	No.	%
Ninguna	0	—	0	—	
Moderada	4	(40)	3	(27)	
Severa	6	(60)	8	(43)	
Antes					
Final del Tratamiento	Ninguna	6	(60)	9	(82)
Final del Tratamiento	Moderada	3	(30)	2	(18)
Final del Tratamiento	Severa	1	(10)	0	—
Post-terapia	Ninguna	6	(60)	11	(100)
Post-terapia	Moderada	3	(30)	0	—
Post-terapia	Severa	1	(10)	0	—

En cuanto a la respuesta micológica, no se obtuvo curación en 2 casos tratados con itraconazol y en 2 tratados con griseofulvina. De los pacientes tratados con griseofulvina, 2 fueron aún positivos para *E. floccosum*. Del grupo con itraconazol, 1 paciente persistió positivo con *T. rubrum* y otro con *M. gypseum*. Todos los demás pacientes tuvieron cultivos negativos. Estas diferencias no fueron significativas estadísticamente ($P = 0,361$).

Por último, se evaluó la respuesta global, tanto desde el punto de vista clínico como micológico al final de la terapia (Tabla 6). Esta diferencia no tiene significancia estadística.

TABLA 6.
RESPUESTA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO

RESULTADOS TERAPIA	AGENTES ANTIMICOTICOS			
	GRISEOFULVINA		ITRACONAZOL	
	No.	%	No.	%
Curación Clínica y Micología Negativa	3	(30)	5	(45)
Markada Mejoría Clínica con:				
- Micología Negativa	4	(40)	4	(36)
- Micología Positiva	2	(20)	1	(9)
Sin Respuesta Clínica ni Micológica	1	(10)	1	(9)

Efectos adversos:

De todos los pacientes tratados, cuatro presentaron reacciones adversas, entre los que se anotaron: vómito, epigastralgia, diarrea y cefalea. Estos cuatro pacientes estaban recibiendo griseofulvina.

No ocurrieron alteraciones en las pruebas de química sanguínea en ninguno de los pacientes tratados.

DISCUSION

De acuerdo al sistema de escogencia al azar, la muestra reveló un número igual de pacientes con tinea corporis y cruris en esta muestra, la que por su tamaño no permite obtener conclusiones definitivas en cuanto a la población de los pacientes estudiados, se observó predominio del sexo masculino sobre el femenino en la tinea cruris posiblemente por factores anatómicos, pero no está tan claramente definido en la tinea corporis (1).

La tinea cruris fue producida por el *E. floccosum*, el *T. rubrum* y el *T. mentagrophytes*, mientras que el *T. rubrum* predominó en la tinea corporis. Lo anterior coincide con reportes previos (1).

Tanto la griseofulvina como el itraconazol fueron eficaces en el tratamiento de ambas dermafítosis hasta hacer desaparecer las lesiones

clínicas. Sin embargo, el itraconazol ejerció una más rápida acción en todos los casos. En efecto, al concluir la terapia, la mejoría en la inflamación fue más importante y más temprana en el grupo tratado con el itraconazol; además en el seguimiento post-terapia, la descamación había desaparecido en 9 pacientes; la inflamación y los síntomas subjetivos en todos los pacientes del grupo (11 en total). Esto tiene su explicación puesto que la droga alcanza niveles acumulativos en sangre, lo que hace posible su actividad continuada como ha sido ya estudiado (8).

En el grupo de pacientes tratados con griseofulvina, 7 tenían tinea cruris, dos de los cuales persistían positivos para *E. floccosum* al finalizar el tratamiento. Hay que tener en cuenta que el período de tratamiento fue de tan sólo dos semanas y que, sin embargo, se logró la curación micológica de hongos del tipo *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, para los cuales la terapia mínima recomendada era de 4-6 semanas (1).

En el caso del itraconazol, se logró la negativización del cultivo en 9 casos, persistiendo positivo un caso con *T. rubrum* y otro con *M. gypseum*. Ya se han planteado problemas terapéuticos con *T. rubrum* con otras drogas (9), pero el *M. gypseum* hongo zoofílico, ha sido de fácil manejo. En nuestro estudio, el paciente con este hongo fue seguido clínicamente, lográndose una completa curación luego de haber terminado y sin haber recibido otra droga. La curación se ha mantenido un año después.

En referencia a los efectos adversos de la terapia, ellos se presentaron en cuatro pacientes tratados con griseofulvina, pero en ningún caso, fueron graves ni obligaron a suspender la terapia; en ninguno de los dos grupos hubo toxicidad hematológica, hepática o renal.

Se dispone ahora de un nuevo antimicótico administrable por vía oral, de amplio espectro y con actividad no sólo contra dermatofitos (10), (11) y (12), sino también contra levaduras y hongos dimórficos (13). Entre nosotros está siendo usado con éxito en pacientes con esporotricosis y paracoccidioidomicosis (14) y (15).

Con el estudio anterior y a pesar del escaso número de pacientes, el itraconazol fue efectivo

en nuestros pacientes con tinea cruris y corporis; con sólo 15 días de terapia a bajas dosis (100 mg) se logró una buena mejoría clínica y micológica, la que parece continuar después de terminar su administración. La respuesta global fue semejante a la de la griseofulvina sin presentar los efectos secundarios de ésta.

Agradecimientos a Janssen Farmacéutica de Colombia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GOSLEN J.B., KOBAYASHI G.S. Mycologic Infections. In: Dermatology in General Medicine, Fitzpatrick T.B. et al. ed. 3, V. 2. New York, McGraw Hill. 1987, pp. 2183-2229.
- (2) DAVIS R.R. Griseofulvina. In: Antifungal Chemotherapy, Speller, O.C.E. (Editor); Wiley and Sons. Chichester. 1980, pp. 149-182.
- (3) VANDEN BOSSCHE H., MARICHAL P., GO-RRENS J. Molecular basis for the antifungal activity of the azole derivates ketoconazole and itraconazole. In: In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents. Iwata and Vanden Bossche H. (editors), Elservier Amsterdam. 1986, pp. 101-109.
- (4) NOZAWA Y., MORITA T. Molecular mechanisms for antifungal agents associated with membrane ergosterol. Dysfunction of membrane ergosterol and inhibition of ergosterol biosynthesis. In: In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents. Iwata and Vanden Bossche (editors), Elsevier Amsterdam. 1986, pp. 111-122.
- (5) YOSHIDA Y., AOYAMA Y. Interaction of azole fungicides with yeast cytochrome P-450 which catalyzes lanosterol 14 Demethylation. In: In vitro and vivo evaluation of antifungal agents. Iwata and Vanden Bossche (editors), Elsevier Amsterdam. 1986, pp. 123-134.
- (6) VANDEN BOSSCHE H., WILLEMSSENS G., MARICHAL P., COOLS W., LAUWERS W. The molecular basis for the antifungal activities of N-Substituted azole derivatives Focus on R51 211. In: Mode of action of antifungal agents. Trinci A.P.J. and Ryley J.F. (editors) Cambridge University Press, Cambridge. 1984, pp. 321-341.
- (7) SISTER H.D., RAGSDALE N.N. Biochemical and cellular aspects for the antifungal action of ergosterol biosynthesis inhibitors. In: Mode of action of antifungal agents. Trinci A.P.J. and Ryley J.F. (editors) Cambridge University Press, Cambridge. 1984, pp. 257-282.
- (8) VAN CUTSEN J., VAN GERVEN F. The in vivo antifungal activity of broad-spectrum azoles. In: Drug development research. Lal H. and Fieldings (editors). Alan R. Liss, New York. 1986. V. 8, pp. 309-316.
- (9) DROUHET E., DUPONT B. Evolution of anti-fungal agents: past, present and future. Rev Infect Dis 1987; 9 (Suppl. 1): S4-S14.
- (10) SAUL A., BONIFAZ A., ARIAS I. Itraconazol in the treatment of superficial mycosis: an open trial of 40 cases. Rev Infec Dis 1987; 9 (Suppl. 1): S100-S103.
- (11) DEGREEF H. et al. Itraconazole in the treatment of dermatophytoses: A comparison of two Daily Dosages. Rev Infect Dis 1987; 9 (Suppl. 1): S104-S108.
- (12) NUIJFEW S.T.M., SCHULLER J.L. Itraconazole in the treatment of tinea corporis: A pilot study. Rev Infect Dis 1987; 9s(Suppl. 1): S121-S127.
- (13) CAUWENBERGH G., DE DONCKER P. Itraconazole (R51211): A clinical review of its antimycotic activity in dermatology, Research. Lal Hand Fieldings (editors). V. 8. New York. Alan R. Liss, Inc. 1986, pp. 317-323.
- (14) RESTREPO A., ROBLEDO J., GOMEZ I., TABARES A.M., GUTIERREZ R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol. 1986, 122: 413-417.
- (15) RESTREPO A. et al. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: A preliminary report. Rev Infect Dis 1987; 9 (Suppl. 1): S51-S56.