



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

Hospital General Dr. Manuel Gea González

**ITRACONAZOL VS. GRISEOFULVINA SOLOS Y
COMBINADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS
ONICOMICOSIS**

T E S I S

*Que para obtener el título de
Especialista en Dermatología
presenta*

Dra. Genoveva de los Angeles Fernández Monroy

Asesor: Dr. Roberto Arenas G.



México, D. F. **Enero 1989**





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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

ANTECEDENTES.....	1
MARCO TEORICO	16
JUSTIFICACION	18
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODOS	21
PARAMETROS DE MEDICION	25
RESULTADOS	26
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES	32
GRAFICA 1.....	33
GRAFICA 2	34
GRAFICA 3	35
GRAFICA 4	36
GRAFICA 5	37
GRAFICA 6	38
GRAFICA 7	39
ANEXOS	40
FOTOGRAFIAS DE CASOS CLINICOS	46
BIBLIOGRAFIA	53

ANTECEDENTES:

DEFINICION:

Se denomina onicomicosis, a cualquier infección de la uña producida por un hongo, dentro de los que se incluye a los dermatofitos, las levaduras y los mohos. (1, 2,3,7,8)

GENERALIDADES:

Las dermatofitosis son conocidas desde los primeros años de la humanidad; en 1800 se logró cultivar el primer agente causal de la tiña, y en 1920, Sabouraud - en sus cultivos, clasificó a los diferentes dermatofitos considerándosele, desde entonces, el padre de la micoloqía.

En 1958, se iniciaron los trabajos de investigación, para el tratamiento de las dermatofitosis, descubriéndose la Griseofulvina, y desde esa fecha hasta entonces, se han desarrollado múltiples antimicóticos, -- tanto para su administración sistémica, como tópica (4, 5).

INCIDENCIA:

La onicomicosis es la causa más frecuente de enfermedad ungueal, y representa el 18-40% de todas las onicopatías, y el 30% de las infecciones micóticas de la piel, en México representa el 10º lugar de frecuencia en la consulta Dermatológica (1,3,4,6,7,8).

La mayor incidencia se presenta en hombres, aunque no siempre es la regla; es más frecuente en poblaciones urbanas y en individuos que frecuentan baños públicos y albercas, los niños sólo se afectan en epidemias case - ras, además de que tienen un factor de protección, que es el crecimiento rápido de las uñas; también es fre --

cuenta en competencias atléticas, organizaciones militares y escuelas de internado. (1,2,3,4,8)

Lavalle en México, reporta que de 93 casos de tiña de los pies, el 50%, tenían tiña de las uñas, encontrándose así una muy frecuente asociación de ambas micosis. (6)

FACTORES PREDISPONENTES:

Dentro de los factores predisponentes se encuentran condiciones dadas por el calor, la humedad y la circulación periférica deficiente (1,3,4).

Se ha dicho que el uso de zapatos estrechos permite más fácilmente la parasitación de las uñas, ya que éstas son más fácilmente traumatizadas; también es más frecuente en uñas distróficas y en amas de casa. (6)

ETIOLOGIA:

Como ya se dijo las onicomosis son causadas -- por dermatofitos, levaduras y mohos; la frecuencia de cada agente causal depende de las variaciones regionales, de la flora dermatofítica y de las características de la población que se estudia. (1,3,4,8)

La gran mayoría de los investigadores han aislado 2 grupos de dermatofitos antropofílicos: *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitalis*; la incidencia del primero es 4 veces mayor que la del segundo y tiene mayor predilección por parasitar las uñas de los pies. También se han aislado en últimas fechas especies de *Cándida* que parasitan las uñas, y en más raras ocasiones se ha aislado *T. violaceum*, *E. floccosum* y especies de *Microsporium*. Los mohos son oportunistas y más frecuentemente invaden la queratina alterada, particularmente en personas de edad avanzada. (1,2,3,4,6,7,8)

Para decir que un dermatofito es endémico en --
cierta área geográfica deben tomarse en cuenta los -
criterios propuestos por English:

1) Si un dermatofito es aislado de un cultivo -
debe considerarse como el patógeno.

2) Si se cultiva una levadura o un hongo, debe-
considerarse significativo, sólo si se observan hi-
fas al microscopio.

3) Para confirmar que la micosis es originada -
por un moho debe aislarse el organismo por lo menos-
en 5 de 20 inóculos. (4)

En México de 117 casos de onicomicosis estudia-
dos por Lavalle, encontró: T. rubrum en 67.6%, T. --
tonsurans en 19.6%, T. mentagrophytes en 7.7%, E. --
floccosum en 3.5%, y Microsporum canis en 1.7%. (3,6)

CARACTERISTICAS DE LOS PRINCIPALES PATOGENOS:

Trichophyton rubrum.

(Castellani) Sabouraud 1911.

Hongo antropofílico.

COLONIA: De crecimiento lento, de color blanco, y al
reverso un pigmento rojo vinoso, dicho pigmento tam-
bién puede verse al anverso de la colonia, es más in-
tenso, si se cultiva en Agar papa-glucosa.

Al microscopio produce pocas conideas, hay mi-
croconideas alrededor de la hifa en forma de "árbol-
de pino". Macroconideas ausentes. (7)

Trichophyton mentagrophytes

(Robin) Blanchard 1896.

Hongo antropofílico y zoofílico; la variedad --
interdigitalis es antropomórfica.

COLONIA: Plana con talos cortos y bordes blancos, de
color crema en el centro. En agar papa-glucosa produ-
ce una colonia estrellada con escasos micelios.

Al microscopio hay abundantes microconideas en-
forma de racimos de uva, más abundantes en la varie-

dad zooflítica; las macroconídicas son de pared delgada, lisa y de tamaño variable con 3 a 5 septos, y en forma de puro con base angosta y tienen un filamento terminal, (cola de ratón), típicamente son microconídicas-abundantes, algunas macroconídicas e hifas en espiral. (7).

Trichophyton violaceum

Hongo antropofílico, endémico en México, Sudamérica, Europa y Asia.

COLONIA: De crecimiento lento, de forma cónica o verrucosa, plegada, color cera o violeta, al hacerse pleomórfica se hace pálida, los cultivos viejos son planos blancos y esponjosos, el reverso de la colonia es de color púrpura.

Al microscopio se ven hifas torcidas sin conídicas y en medios enriquecidos con tiamina se ven pocas microconídicas y casi ninguna macroconídica. (7)

Epidermophyton floccosum (Harz)

Langeron y Milochévitch 1930.

Hongo antropofílico, distribuido en trópicos.

COLONIA: De crecimiento lento, granulosa, abultada y escasa en fase micelial, luego se hace plegada, vellosa y aterciopelada de color oliva o caqui, a veces verde pálido o amarillo-café, por el reverso café amarillento.

Al microscopio hay abundantes macroconídicas (como cola de castor), de pared delgada y lisa, no hay microconídicas. (7)

Candida albicans

(Robin), Berkhout, 1923

Colonia de aspecto cremoso, lisa, brillante y suave, al microscopio se encuentran levaduras con esporas ovoides y blastosporas de pared gruesa (clamidosporas). Fermenta glucosa, galactosa, sacarosa y maltosa. Se cultiva en medio de papa-zanahoria y agar maíz. (7)

Microsporium canis:

COLONIA: De crecimiento rápido, algodonosa, blanca amarillenta, aplanada, con estrías y bordes radiados rápidamente se hace pleomórfica y se pigmenta, al reverso es color amarillo cromo, sobre todo en colonias nuevas; en medio de papa glucosa se encuentran escasos micelios y pigmento amarillo limón abundante.

Al microscopio se observan abundantes macroconídeas de pared gruesa y tienen hasta 15 septos. (7)

ASPECTOS CLINICOS:

Onicomicosis causada por Dermatofitos:

Es más frecuente en adultos, sin diferencia de -- sexo, más del 80% ocurren en los pies, sobre todo en el primer dedo, mientras que las manos se afectan sólo en el 20%; la infección simultánea de manos y pies es rara. (1,2,4,7,8)

La contaminación indirecta es la forma más común de contraer la infección, las características clínicas de las onicomicosis dependen del sitio en donde se afecta la uña. Zaias ha dividido a las onicomicosis en 4 formas clínicas que son: (1,4,8)

- 1) ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL
- 2) ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL
- 3) ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL
- 4) ONICOMICOSIS LATERAL

1) **Onicomicosis subungueal distal:**

Es la forma más frecuente, se infecta la queratina del hiponiquio y la infección progresa para invadir el lecho ungueal distal, invadiendo la superficie ventral del plato ungueal; se caracteriza por hiperqueratosis subungueal con formación de una masa gris amarillenta, que levanta el borde libre de la uña y puede causar 2 tipos de cuadro clínico:

- a) Paroniquia y engrosamiento de la región subun-

gueal, con levantamiento del plato ungueal.

b) Onicolísis con despegamiento del plato ungueal del lecho ungueal, y los detritos celulares pueden infectarse secundariamente. (1,4,8)

2) Onicomicosis Subungueal Proximal:

Es la menos común, afecta la región del eponiquio y la parte proximal del plato ungueal. Inicia en el eponiquio, debajo del surco ungueal donde aparecen manchas blanco amarillentas, afectando manos y pies. (1,4,8)

3) Onicomicosis Blanca Superficial:

Es la consecuencia de la infestación de la parte superior del plato ungueal o invasión primaria de la superficie dorsal; afecta preferentemente el primer dedo del pie. Se manifiesta como manchas blancas y opacas del plato ungueal, puntiformes, que pueden extenderse o fusionarse y afectar toda la superficie de la uña. (1,4,8)

4) Onicomicosis Lateral:

Inicia en el surco lateral y se extiende al lecho y plato ungueal, produce una decoloración amarillenta y estrías laterales; es una forma frecuente de parasitación y causa onicolísis progresiva asociada a paroniquia lateral. (1,4,8)

Onicomicosis por Cándida:

Predomina en adultos y la incidencia es 3 veces mayor en mujeres, se afectan más frecuentemente las manos (70%), y se asocia generalmente a Candidiasis mucocutánea crónica. Se afecta más frecuentemente el dedo medio, y los factores predisponentes son el daño repetido a la cutícula en el manicure, contacto con sustancias químicas y manejo constante del agua. Se asocia también a Diabetes Mellitus, Hipoparatiroidismo, Enfermedad de Addison, Disfunción tiroidea, Desnu

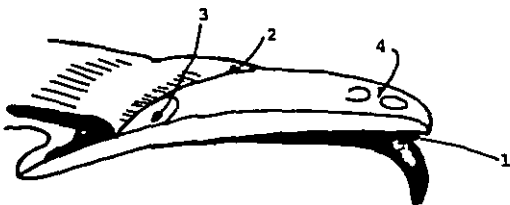
trición, Malabsorción, Discrasias sanguíneas, Tumores malignos y estados debilitantes postoperatorios. (1,3,4,8)

Se caracteriza por desprendimiento parcial o total de la cutícula, dolor e inflamación periungueal; la uña se hace convexa, irregular y con estrías, su superficie es rugosa y opaca y la punta del dedo, se hace abombada; la uña se vuelve hiperqueratósica y una masa gris amarillenta levanta discretamente el plato ungueal, resultando en onicolísis y decoloración gris amarillenta de la uña. (1,3,4,7,8)

Onicomycosis causada por Mohos:

Es más frecuente en los pies, y es causada por *Scopulariopsis brivicaulis* y algunas especies de *Aspergillus*, *Hendersonula Toruloidea*, *Fusarium oxysporum* y *Alternaria tenuis*; es más frecuente en ancianos. (1,4,7)

Clínicamente se presenta como onicolísis y paroniquia, decoloración amarillenta o café de la uña -- con hiperqueratosis subungueal. (1,4,7,8)



- 1) Onicomycosis Subungueal Distal.
- 2) Onicomycosis Subungueal Proximal.
- 3) Onicomycosis Blanca Superficial.
- 4) Onicomycosis Lateral

ESQUEMA DE LAS FORMAS DE PARASITACION DE LAS UÑAS:

1) Onicomycosis Subungueal Distal (Dermatofitos, mo-

- hos y levaduras)
- 2) Onicomicosis Subungueal Proximal (sólo dermatofitos)
 - 3) Onicomicosis Blanca Superficial (Dermatofitos y mohos)
 - 4) Onicomicosis Lateral (Dermatofitos, mohos y levaduras)

DIAGNOSTICO:

- Aspecto clínico,
- Exámenes de laboratorio,

A) EXAMEN DIRECTO: Consiste en raspar la uña con una hoja de bisturí, colocando las escamas en una laminilla y agregándoles una gota de KOH al 40%, calentarla un poco y observarla al microscopio. El KOH aclara la muestra por digestión de detritos proteínicos destiñe los pigmentos, haciendo perder el material esclerótico, sin dañar al hongo; así las hifas se observan altamente refringentes, largas onduladas, bifurcadas y septadas. El examen directo es positivo en 50- a 60% de los casos. (1,4,6,7)

B) CULTIVO: Los cultivos deben hacerse introduciendo la muestra dentro del medio. El medio estándar para cultivos es el Agar de Sabouraud con ciclohexamida al 0,1-0,4 mg/ml, u adicionado con antibióticos, frecuentemente Cloramfenicol al 0.05 mg/ml. El crecimiento es relativamente lento, de 10 días a 3 semanas a 25-37°C, una vez que crece el hongo, se toma una muestra del cultivo y se tiñe con azul de lactofenol para observar esporas, hifas y conifeas al microscopio. (3,6,7)

TRATAMIENTO:

El tratamiento de las onicomicosis es difícil y muy largo; dentro de las drogas antimicóticas más ampliamente usadas se encuentran; Griseofulvina, Compuestos Azólicos y Triazólicos para uso sistémico, y el Tolnaftato, Acido Undecilénico, Tolciclato y compuestos imidazólicos como el Miconazol, Clotrimazol, Keto-

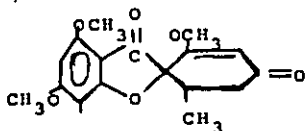
conazol e Isoconazol, para uso t6pico. (3,4,5,7,8,10)

GRISEOFULVINA:

Aislada de *Penicillium griseofulvum* diarcks, por Oxford en 1939. M6s tarde en 1946 Brian, encontr6 una substancia el *Penicillium janczewsky* que producfa retracci6n de hifas, denomin6ndola Griseofulvina. En 1958 se demostr6 su efectividad por vfa oral para tratar micosis en humanos.

Nombre y f6rmula Qufmica:

7-Cloro-2',4,6-trimetoxi-6 B-metilespiro (benzofuran-2(3OH,1'(2) ciclohexanol) 3,4'diona. (5,9,10)



Propiedades Farmacol6gicas:

Antibiótico fungicida, que inhibe el crecimiento del hongo y sus mitosis in vitro, inhibe la síntesis de la pared celular del hongo y la síntesis de DNA; se liga al RNA del hongo inhibiendo los microt6bulos celulares. (4,5,8,9,10) Es activo contra varias especies de *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton* (4,5,7,8,9,19)

Distribuci6n, Metabolismo y Excreci6n:

Despu6s de ser ingerida se absorbe poco por el tracto gastrointestinal, pero en su forma micronizada, que es la que actualmente se utiliza, aumenta su absorci6n; se encuentra una relaci6n directa entre el contenido de grasa en los alimentos y la absorci6n de la griseofulvina. Una vez absorbida, se une a la alb6mina s6rica y, dependiendo de la cantidad de droga que se une, se determinar6 su distribuci6n en los tejidos.

La griseofulvina es dimetilada en el hfgado a compuestos inactivos como la 6-dimetilgriseofulvina, que es excretada por los ri6ones. (5,9,10)

La griseofulvina se difunde en el estrato córneo-
através de líquidos extracelulares y por la secreción-
de las glándulas sudoríparas llegando así al estrato -
córneo. (5,9,10)

Indicaciones:

Está indicada en el tratamiento de las dermatofi-
tosis, incluyendo las tiñas del cuerpo, en cualquiera-
de sus formas, de la cabeza y las dermatofitosis de --
las uñas. (1,2,3,4,7,8,9,10)

Efectos Secundarios:

Incluyen síntomas gastrointestinales, cefalea, e-
rupciones cutáneas, fotosensibilidad, agravamiento de-
Lupus eritematoso preexistente, precipitación de ata-
ques de Porfiria intermitente aguda y rara vez granulo-
citopenia. (1,4,5,9,10)

Interacciones:

Puede interactuar con otros medicamentos adminis-
trados simultáneamente como por ejemplo con el fenobar-
bital que disminuye la absorción de la griseofulvina,-
por lo que cuando se administra simultáneamente con és
te, debe aumentarse la dosis. También la griseofulvi-
na inhibe el efecto de anticoagulantes del tipo de la
warfarina, por lo que al darlas conjuntamente, debe au-
mentarse la dosis del anticoagulante y, al suspender -
la griseofulvina, disminuir la dosis del mismo (5,9,10)

Dosis:

La griseofulvina micronizada, debe darse a dosis-
de 500-1000 mg/día en adultos, y 10 mg/kg/día en niños
(5,9,10)

COMPUESTOS AZOLICOS:

Es un grupo de antimicóticos que han producido un
impacto importante en el tratamiento de las micosis. -
Hay 2 grupos de éstos compuestos que son los Imidazo--
les y los Triazoles, ambos son de amplio espectro con-

tra hongos y levaduras. Fueron desarrollados a partir de 1970, tanto en forma tópica como sistémica, entre los sistémicos está el Ketoconazol, útil en el tratamiento de las micosis superficiales y profundas, incluyendo las causadas por *Cándida*. La dosis utilizada es de 200 400 mg/dfa. Entre los efectos secundarios que produce están: náusea, vómito, ginecomastia y anomalías en las pruebas de función hepática, bloquea la síntesis de hormonas testiculares y esteroideas así como la síntesis de colesterol. (4,5,8,10)

El Ketoconazol también se encuentra disponible en forma tópica. (4,5,8,10)

Otros imidazoles de importancia son el Clotrimazol, Miconazol, Econazol e Isoconazol, sin embargo todos ellos administrados por vía sistémica son tóxicos, por lo cual sólo son usados por vía tópica. (1,3,4,5,7,8,10)

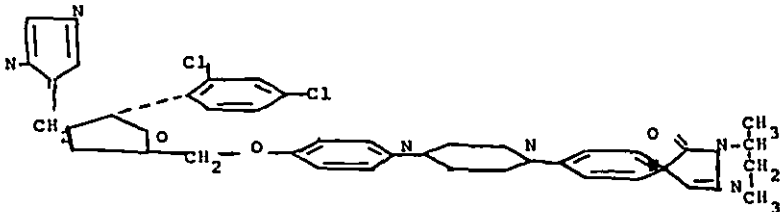
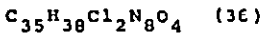
ANTIMICOTICOS TRIAZOLICOS:

El único desarrollado hasta la fecha es el Itraconazol.

ITRACONAZOL:

Sintetizado en 1980, iniciándose mundialmente los estudios clínicos en 1981, la experiencia de éstos fue presentada en el Simposium Internacional del Itraconazol en Oaxaca, México en 1985.

Fórmula estructural:



El Itraconazol es una sustancia lipofílica con 2-núcleos de triazole unidos con varios elementos, semejantes a la molécula de Ketoconazol; es insoluble en agua y poco soluble en alcohol y éter, y se disuelve bien en cloroformo diclorometano, por lo cual tiene gran afinidad por la doble capa de lipoproteínas de la pared del hongo.

Propiedades Farmacológicas:

El Itraconazol es activo in vitro contra dermatofitos, levaduras y otros hongos que causan micosis profundas

Los resultados obtenidos en los diversos modelos animales mostraron que el Itraconazol es un antimicótico potente activo por vía oral y bien tolerado por los animales experimentales aún en dosis altas, no produce efectos teratogénicos ni embriotóxicos y no tiene propiedades mutágenas.

Comparado con la Griseofulvina en el tratamiento de Dermatofitosis, el Itraconazol mostró ser superior en cuanto a curación clínica y micológica y además de acortar el tiempo del tratamiento de las dermatofitosis.

Mecanismo de Acción

El Itraconazol inhibe la formación de esporas a muy bajas dosis y la proliferación de la membrana plasmática del hongo; así mismo inhibe la formación de tubulos germinales impidiendo que se desarrolle el micelio por lo que hay un aumento notable del volumen celular lo que produce una división celular inadecuada del hongo.

Altera la síntesis de esterol en la pared celular de las levaduras y hongos; el mecanismo de esta alteración es la interacción con el citocromo P450 del hongo. Otro aspecto más interesante es que provoca una incoordinación de la síntesis de quitina en la célula levadu

riforme.

Distribución, Metabolismo y Excreción:

Después de administrado por vía oral se absorbe bien por el tracto gastrointestinal en presencia de alimentos y es metabolizado ampliamente en el hígado; se une a la albúmina plasmática en el 99%, alcanzando su concentración plasmática máxima en 4 horas, y su promedio de vida es de 15 a 20 horas; tiene una alta afinidad por los tejidos infectados por el hongo, particularmente por la piel en todas sus capas, se encapsula en las células del tejido basal, coevoluciona en los queratinocitos, se difunde dentro de las células basales de las glándulas sebáceas y alcanza la superficie de la piel por la vía del sebo, y, por difusión pasiva alcanza todas las capas de la epidermis. No penetra los fluidos normales del cuerpo. Se excreta por las heces, mayormente en forma de sustancia activa -- junto con 4 metabolitos mayores; una pequeña cantidad se excreta por riñón en forma de metabolitos.

Indicaciones:

Está indicado en todas las dermatofitosis, micosis producidas por Cándida y Micosis Profundas.

Efectos Secundarios:

En todos los estudios realizados hasta la fecha -- alrededor del 55% de los pacientes tratados, han reportado náuseas, pirosis, dolor epigástrico, vértigo y ce falea, todos ellos muy leves y no han ameritado la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

La Rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de Itraconazol por lo que no se recomienda darlas conjuntamente.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos.

Dosis:

En micosis superficiales: 100 mg/día por 15 días, en casos de tiña de palmas y plantas por 30 días.

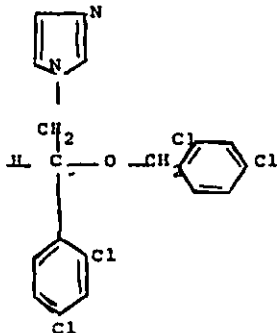
En Candidiosis vaginal 200 mg/día por 3 días.

En micosis profundas de 100-200 mg/día, dependiendo de la respuesta del paciente. (5,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,42)

ISOCONAZOL:

Imidazol de uso tópico, que actúa directamente sobre la permeabilidad de la membrana del hongo, alterándola, impidiendo así el paso de cationes inorgánicos, proteínas y aminoácidos precursores de la síntesis de DNA y RNA, así como de peroxidasas, bloquea la síntesis de ergosterol uniéndose al citocromo P450 del hongo, impidiendo la hidroxilación de los grupos 14-alfa-metilados, causando toxicidad selectiva del hongo. (10)

Está indicado en el tratamiento de las dermatofitosis y Candidiosis (10)



UREA AL 40%:

Algunos autores han propuesto que la Urea al 40% es un método útil para remover químicamente las uñas, sin dolor y, al igual que el Yoduro de Potasio y el A-

Acido Salicilico preparados en unguento y administrados bajo parche oclusivo, remueven la uña del lecho ungueal. La urea parece actuar disolviendo la queratina entre el plato ungueal distrófico y el lecho ungueal, removiendo así la uña después de aproximadamente 3 semanas de tratamiento, lo que conjuntamente con un antimicótico sistémico, ayudará a resolver más rápidamente la micosis ungueal. (1,39,40,41)

La fórmula usada es:

Urea -----	40 gr
Vaselina Blanca -----	25 gr
Cera Blanca -----	10 gr
Lanolina anhidra -----	25 gr

MARCO TEORICO:

La eficacia de la griseofulvina ha sido demostrada ampliamente en el tratamiento de las diversas dermatofitosis, desde 1958 hasta la fecha, por lo que dicho tratamiento sigue siendo utilizado. Sin embargo, con el desarrollo de los nuevos imidazoles, de 1970 a la fecha el tratamiento de las dermatofitosis ha sido mejorado - ya que éstos nuevos compuestos acortan el tiempo de tratamiento y tienen un espectro de acción más amplio contra los diferentes hongos, (1,2,3,4,5,7,8,9,10,42)

Recientemente a partir de 1981 se iniciaron los estudios clínicos con Itraconazol, un compuesto Triazólico, en micosis de todo tipo, desde superficiales hasta profundas, en humanos, y las experiencias de éstos estudios fueron comunicadas en el Simposium Internacional de Itraconazol, celebrado en la Ciudad de Oaxaca, México.

En México, se han realizado varias investigaciones, entre las que se mencionarán aquellas publicadas actualmente. El 1er. estudio es: "Experiencia en México con Itraconazol, para micosis profundas" (25), tratando a 8 pacientes; uno con Coccidioidomicosis, 2 con Cromomicosis, y 5 con Esporotricosis, quienes obtuvieron cura micológica en un promedio de 7 meses de tratamiento, a dosis de 100-200 mg/día, sin haberse reportado ningún efecto secundario, durante el mismo; dicho estudio fué realizado en el "Centro Dermatológico Pascua"

El 2º estudio, realizado en el Hospital General de México (30), utilizando "Itraconazol en el tratamiento de micosis superficiales" en 40 pacientes a dosis de 50 mg/día, concluyendo que ésta dosis era insuficiente para el tratamiento de las micosis superficiales, ya que los pacientes a quienes se les administraron 100 mg/día mostraron resultados más favorables, sin efectos colaterales.

El 3er estudio, realizado en el Hospital General de Acapulco, probando el Itraconazol en Pitiriasis versicolor, se trataron 42 pacientes, la mitad con 100 mg/día y la otra mitad con 200 mg/día por 30 días, los pacientes que recibieron 100 mg/día curaron en 75% y los que recibieron 200 mg/día curaron en 95%, concluyendo que el Itraconazol, es efectivo para el tratamiento de Pitiriasis versicolor, y que la diferencia porcentual en ambos grupos no es estadísticamente significativa. Para las diferentes dosis no se reportaron efectos secundarios. (20)

El 4° estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, titulado "Eficacia de dos diferentes esquemas de tratamiento con Itraconazol en Pitiriasis versicolor", en el que 24 pacientes recibieron 100 mg/2 veces al día por 5 días, y 23 pacientes recibieron 100 mg/día por 5 días; la mejoría clínica muy lenta, fué la misma con ambos esquemas. La cura micológica fué del 95%, pero la discromía persistió; como efectos colaterales se reportaron cefalea y vértigo, leves, que no fueron suficientes para discontinuar el tratamiento. (38)

El 5° estudio fué realizado en el Hospital de México para probar la eficacia del Itraconazol en el tratamiento de Candidiosis vaginal y su efecto en la pareja sexual; fué un estudio doble ciego en el que las mujeres cuya pareja recibió Itraconazol, no mostraron recaídas de la Candidiosis, mientras que las mujeres cuya pareja no lo recibió, tuvieron recaídas de la Candidiosis a los 15 días. (14)

Recientemente se realizó un estudio doble ciego de Itraconazol 50 mg/día por 60 días contra placebo, en el tratamiento de las dermatofitosis, en el Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", pero aún no se conocen los resultados definitivos.

JUSTIFICACION:

Dado que dentro de la literatura nacional, no se han encontrado hasta la fecha estudios comparativos actualizados sobre la efectividad de los antimicóticos, para el tratamiento de las onicomycosis, se elaboró el presente estudio con diferentes alternativas de tratamiento, con 2 antimicóticos sistémicos, como es el Itraconazol y la Griseofulvina, uno tópico como el Itraconazol, y un queratolítico como la Urea al 40%, todos ellos disponibles en México.

Como se ha señalado, el Itraconazol acorta el tiempo de curación de las dermatofitosis del cuerpo, por lo que es interesante evaluar su efectividad en el tratamiento de las onicomycosis, comparándolo con la Griseofulvina, para determinar si efectivamente acorta el tiempo de curación de éstas, lo que redundaría en beneficio para el paciente.

Así mismo es importante determinar los agentes causales de las onicomycosis en los pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

HIPOTESIS:

1) Si el Itraconazol disminuye el tiempo de curación al inhibir la formación de esporas, impedir que se desarrolle el micelio, alterar la síntesis de esterol de la pared celular del hongo, incoordinar la síntesis de quitina de la célula levaduriforme y tener mayor espectro micológico, entonces será más efectivo que la Griseofulvina en el tratamiento de las onicomicosis.

2) Si el Isoconazol, actúa directamente sobre la permeabilidad de la membrana del hongo, alterándola, impidiendo así el paso de cationes inorgánicos, proteínas y aminoácidos, bloqueando la síntesis de ergosterol y uniéndose al citocromo P450 del hongo, impidiendo la hidroxilación de los grupos 11-alfa metilados, e inhibiendo la síntesis de DNA, RNA y peroxidasas, causando toxicidad selectiva del hongo, entonces disminuirá el tiempo de curación al combinarlo con un antimicótico sistémico.

3) Si la Urea al 40%, actúa como queratolítico disolviendo la queratina entre el plato ungueal distrófico y el lecho ungueal, removiendo la uña, entonces disminuirá el tiempo de curación de las onicomicosis al combinarla con un antimicótico sistémico.

HIPOTESIS NULA:

"No existen diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de las onicomicosis, entre los diferentes esquemas terapéuticos propuestos."

HIPOTESIS ALTERNA:

"Si existen diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento de las onicomicosis, entre los diferentes esquemas terapéuticos propuestos."

OBJETIVOS:

Los objetivos del presente estudio fueron:

1) Comparar la efectividad de cada uno de los tratamientos sistémicos sólo y asociados a un antimicótico tópico, o a un queratolítico, para encontrar un esquema de tratamiento que acorte el tiempo de curación de las onicomicosis.

2) Tratar de determinar en cada caso el agente causal de las onicomicosis en un grupo de pacientes que acuden a la consulta externa de Dermatología del Hospital Dr. Manuel Gsa González, para observar la frecuencia de los patógenos causales de las onicomicosis en nuestro medio.

3) Establecer un perfil epidemiológico por edad, sexo, ocupación, factores predisponentes, relación al medio ambiente en el que vive el paciente, asociación a una micosis de los pies o manos y relación a alguna otra enfermedad intercurrente.

MATERIAL Y METODOS:

1) Se realizó un estudio comparativo, abierto, --- prospectivo y longitudinal en 90 pacientes escogidos al azar, que acudieron a la Consulta Externa de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en quienes se sospechó clínicamente onicomicosis.

2) Los pacientes se dividieron en 2 grupos, cada uno de 45 pacientes, y cada grupo en 3 subgrupos de 15-pacientes cada uno;

3) Los criterios de selección fueron;

A) Criterios de Inclusión:

a) Pacientes masculinos y femeninos que no estén - embarazadas ni lactando.

b) Pacientes no menores de 20 años, ni mayores de- 60 años de edad,

c) Pacientes con domicilio fijo;

d) Pacientes de cualquier ocupación y que realicen diferentes actividades.

e) Pacientes que no habfan recibido ningún trata- miento antimicótico sistémico, ni tópico, por lo menos- un mes antes de iniciar el estudio.

B) Criterios de Exclusión:

a) Pacientes menores de 20 años y mayores de 60.

b) Pacientes femeninas embarazadas o lactando.

c) Pacientes inmunodeprimidos por enfermedad o ba- jo tratamiento inmunosupresor.

C) Criterios de Eliminación:

a) Pacientes que no acudieron puntualmente a sus - citas.

b) Pacientes femeninas que durante el tratamiento- se embarazaron.

c) Pacientes que después de 3 meses de tratamiento no presentaron mejoría clínica ni micológica.

d) Pacientes que presentaron efectos colaterales. -

4) A todos los pacientes que llenaron los criterios de inclusión, se les realizó exámen directo mediante raspado fino de la uña, con una hoja de bisturí, aplicándose una gota de KOH al 40% a la muestra obtenida y se observó al microscopio de luz.

5) Una vez que se confirmó el diagnóstico, se informó al paciente del estudio, y se obtuvo su consentimiento firmado, realizándose historia clínica y exámen físico completos.

6) De acuerdo al orden en que acudieron a la consulta, se les asignó un número sucesivamente, de acuerdo al esquema de tratamiento como sigue:

GRUPO I: 45 pacientes a quienes se les administró Itraconazol, y se dividieron en 3 subgrupos:

- 1) I/I - Itraconazol 100 mg/día + Isoconazol sol. al 1% 2 veces al día = 15 pacientes.
- 2) I/U - Itraconazol 100 mg/día + Urea al 40% pom. bajo parche oclusivo = 15 pacientes.
- 3) Itra Itraconazol 100 mg/día = 15 pacientes.

GRUPO II: 45 pacientes, a quienes se les administró Griseofulvina, y se dividieron en 3 subgrupos:

- 4) G/I - Griseofulvina 500 mg/día + Isoconazol al 1%, 2 veces al día = 15 pacientes.
- 5) G/U - Griseofulvina 500 mg/día + Urea al 40% pom. bajo parche oclusivo = 15 pacientes.
- 6) Gris- Griseofulvina 500 mg/día = 15 pacientes.

7) Se marcó con una hoja de bisturí cada uña afectada al inicio del tratamiento.

8) Se dieron las indicaciones en receta escrita, de como tomar el medicamento, que en ambos casos fué con el alimento principal, y de como aplicarse el tópicos en el caso del Isoconazol fué limpiando previamente la uña con acetona y limándola sobre su superficie dorsal, 2 gotas en cada uña afectada diariamente, y en el caso de la Urea al 40%, realizando el mismo procedimiento

to de limpieza y limado, aplicando la crema y cubriéndola hasta la punta del dedo con una tela adhesiva, dejándola por 7 días, y cambiándola cada 7 días.

9) Se tomó a cada paciente una fotografía antes de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento.

10) Se realizaron exámenes directos y cultivos de los raspados de la uña mensualmente en medio de Sabouraud - al 2% y Sabouraud adicionado de antibiótico a cada paciente, durante los 6 meses que duró el estudio.

11) Se midió mensualmente el crecimiento de la uña en milímetros, a partir de la marca inicial; y también se documentaron efectos secundarios en una hoja especialmente diseñada para tal motivo (anexos 2,4,5)

12) En caso de crecimiento de los cultivos, se tomó una muestra, tñiéndola con azul de lactofenol, para identificar al hongo causal de la onicomycosis.

13) A los pacientes que después de 2 meses de tratamiento con Griseofulvina 500 mg/día o en sus combinaciones no presentaron mejoría clínica ni micológica, se les duplicó la dosis a 1 gr/día de Griseofulvina.

14) Los pacientes que por cualquier motivo fueron eliminados del estudio, fueron repuestos y se les asignó el mismo número del paciente perdido.

15) La información obtenida mensualmente, se anotó en hojas especialmente diseñadas para éste motivo. (Anexos 1-6)

MATERIALES:

Los recursos empleados fueron:

1) Hojas de bisturí, laminillas y porta-objetos para realizar el examen directo, estériles,

2) Hidróxido de Potasio (KOH) al 40%, como reacti-

vo químico para la observación de las hifas al microscopio de luz.

3) Para los cultivos se utilizaron tubos de ensaye estériles, con medio de Sabouraud al 2%, y medio de Sabouraud adicionado con antibiótico.

PARAMETROS DE MEDICION:

I.- VARIABLES INDEPENDIENTES:

- 1) Sexo y edad.
- 2) Estado socioeconómico.
- 3) Estado nutricional.
- 4) Ocupación, enfermedades concomitantes y factores predisponentes.

II.- VARIABLES DEPENDIENTES:

- 1) Agente causal.
- 2) Tiempo de evolución.
- 3) Extensión de la lesión (número de uñas afectadas)
- 4) Magnitud de la lesión; según la clasificación - de Zaias, de + a ++++.
 - a) Subungueal distal
 - b) Subungueal proximal
 - c) Blanca superficial
 - d) Lateral

III.- EFECTIVIDAD:

La efectividad de cada tratamiento, se midió en -- tiempo (meses), en relación a los siguientes parámetros

- 1) Clínicos:
 - a) Crecimiento de la uña en milímetros.
 - b) Mejoría de la lesión; engrosamiento, color y brillo de la uña, queratosis subungueal y queratolif--
sis de + a ++++
- 2) Micológicos:
 - a) Negativización del examen directo.
 - b) Negativización del cultivo.

RESULTADOS:

VALIDACION DE LOS DATOS:

Los datos se analizaron a través del uso de un programa estadístico (number Cruncher, SPSS), mediante una computadora IBM, modelo PCXT.

Se utilizó una prueba de X^2 para analizar las variables no paramétricas como análisis de multivarianza entre los 6 subgrupos, con un nivel alfa de significancia de 0.05

PRESENTACION DE LOS DATOS:

CLAVES UTILIZADAS:

I/I = Itraconazol/Isoconazol
I/U = Itraconazol/Urea.
Itra. = Itraconazol.
G/I = Griseofulvina/Isoconazol.
G/U = Griseofulvina/Urea.
Gris. = Griseofulvina.

De los 90 pacientes incluidos en el estudio (15 en cada subgrupo), completaron el tratamiento 83;

- 41 del grupo de Itraconazol (I)
- 42 del grupo de Griseofulvina (G)

quedando con la siguiente distribución;

GRUPO I; ITRACONAZOL (I)

Subgrupo 1 - I/I = 15 pac. (ningún abandono)
Subgrupo 2 - I/U = 14 pac. (1 abandono por causas per-
sonales)
Subgrupo 3 - Itra. = 12 pac. (1 abandono por causas per-
sonales, y 2 suspendieron por emba-
razo)

GRUPO II; GRISEOFULVINA (G)

Subgrupo 4 - G/I = 13 pac. (2 suspendieron por efectos
colaterales)
Subgrupo 5 - G/U = 14 pac. (1 suspendió por efectos -
colaterales)
Subgrupo 6 - Gris. = 15 pac. (ningún abandono)

La distribución de los pacientes de acuerdo a su edad y sexo fué como sigue;

- 23 del sexo masculino con un rango de edad de 21 a 60 años (promedio 40,5 años)
- 67 del sexo femenino con un rango de edad de 18-

a 60 años (promedio 42.5 años)

El tipo de parasitación más frecuente fué la subungueal distal en 65 casos (72.2%) y la mixta (subungueal distal y subungueal lateral) en 25 casos (27.7%). En todos se afectó el primer ortejo, y en 75 casos (83.3%) se afectaron además otras uñas de los pies. Sólo en 3-casos se afectaron uñas de las manos.

El Exámen Directo positivo fué requisito de inclusión (100%). El cultivo para dermatofitos fué positivo inicialmente en 14.4% de los casos, volviéndose a aislar durante el seguimiento en 25 casos (27.7%) en 4 de los cuales (4.4%) se repitió el aislamiento.

El dermatofito más frecuentemente aislado fué el *T. rubrum* (37.7%), *T. mentagrophytes* se aisló en 1 caso (1.1%), y posteriormente en ése mismo caso se aisló *T. rubrum*. En el transcurso del tratamiento se aisló *Cándida* en 16.6%, asociándose a *T. rubrum* en 5.5%, y en el 11.1% restante no se pudo demostrar si la onicomicosis era mixta o exclusivamente por *Cándida*.

El porcentaje de curación por grupos del total de los pacientes fué; (Gráfica 1)

GRUPO	CASOS	50%	50-74%	75-89%	90-100%
I/I	15	0	0	4	11
I/U	14	0	1	2	11
Itra	12	0	0	1	11
G/I	13	1	3	3	6
G/U	14	1	5	2	6
Gris	15	1	6	4	4

Se compararon los grupos de tratamiento entre sí - con Itraconazol y Griseofulvina y las combinaciones de cada uno de ellos y los resultados obtenidos fueron;

En el grupo de Itraconazol y sus combinaciones, obtuvieron curación del 90-100%, 33/44 pacientes (80.48%) (Gráfica 1).

I/I - 73.3% = 11/15 pacientes
I/U - 78.5% = 11/14 pacientes
Itra. - 91.6% = 11/12 pacientes

El valor de $\chi^2 = 1.57$ ($p=0.10$): no significativo.

Con griseofulvina y sus combinaciones, obtuvieron curación del 90-100%, 16/42 pacientes (38.09%).

(Gráfica 1)

G/I - 46.1% = 6/13 pacientes
G/U - 42.8% = 6/14 pacientes
Gris. - 26.6% = 4/15 pacientes

El valor de $\chi^2 = 1.27$ ($p=0.10$): no significativo.

A continuación se presentan los resultados obtenidos comparando los 2 medicamentos sistémicos y el mismo agente tópico:

La comparación entre los subgrupos I/I (1) vs. G/I (4), con curación del 90-100% fué como sigue: (Gráfica-2)

Subgpo 1: I/I - 73.3% = 11/15 pacientes
Subgpo 4: G/I - 46.1% = 6/13 pacientes

El valor de $\chi^2 = 2.15$ ($p=0.05$): no significativo.

Comparando los subgrupos I/U (2) vs. G/U (5), con curación del 90-100% fué: (gráfica 3)

Subgpo 2: I/U - 78.5% = 11/14 pacientes
Subgpo 5: G/U - 42.8% = 6/14 pacientes

El valor de $\chi^2 = 3.74$ ($p=0.10$): no significativo.

Comparando los 2 medicamentos sistémicos sin agente tópico; Subgrupos Itra. (3) vs. Griseof. (6), con curación del 90-100% se obtuvieron los siguientes resultados: (Gráfica 4)

Subgpo 3: Itra - 91.6% = 11/12 pacientes
Subgpo 6: Gris - 26.6% = 4/15 pacientes

El valor de $\chi^2 = 11.40$ ($p < 0.001$) significativo estadísticamente.

Los resultados globales comparando al grupo de Itraconazol y sus combinaciones (1,2,3) vs. al grupo de Griseofulvina y sus combinaciones (4,5,6), con curación del 90-100% se obtuvieron los siguientes resultados:

GRUPO ITRACONAZOL (I) - 80.48% = 33/41 pac.
GRUPO GRISEOFULVINA (G) - 38.09% = 16/42 pac.

El valor de $\chi^2 = 15.41$ ($p < 0.001$) significativo estadísticamente. (Gráfica 5)

El tiempo promedio para lograr la curación del 90-100% para cada grupo en los últimos meses del tratamiento fué como sigue: (Gráfica 6)

GRUPO	4o. mes	5o. mes	6o. mes	Total
I/I (1)	0	2	9	11
I/U (2)	1	3	7	11
Itra (3)	1	4	6	11
PORCENTAJE	4.87%	21.95%	53.65%	80.48%

GRUPO	4o. mes	5o. mes	6o. mes	Total
G/I (4)	0	0	6	6
G/U (5)	0	0	6	6
Gris (6)	0	0	4	4
PORCENTAJE	0%	0%	38.09%	38.09%

El tiempo de negativización del Exámen Directo durante el tratamiento en ambos grupos fué: (Gráfica 7)

MES	I/I	I/U	Itra	G/I	G/U	Gris
Antes	15	14	12	13	14	15
mes 1	6	5	7	6	4	9
mes 2	4	3	4	7	4	8
mes 3	4	4	3	6	2	2
mes 4	3	1	1	3	3	4
mes 5	1	0	0	0	1	1
mes 6	0	0	0	0	1	1

El porcentaje de mejoría marcada (75-89%) entre los diferentes grupos nos muestra los siguientes resultados.

Subgpo 1 - I/I	= 26.6%	(4/15 pacientes)
Subgpo 2 - I/U	= 14.2%	(2/14 pacientes)
Subgpo 3 - Itra	= 8.3%	(1/12 pacientes)
TOTAL	17.07%	(7/41 pacientes)

Subgpo 4 - G/I	= 23.07%	(3/13 pacientes)
Subgpo 5 - G/U	= 14.28%	(2/14 pacientes)
Subgpo 6 - Gris	= 26.60%	(4/15 pacientes)
TOTAL	21.46%	(9/42 pacientes)

DISCUSION:

En base a los resultados obtenidos, podemos observar que en la población estudiada la frecuencia de onicomicosis fué mayor en el sexo femenino con una relación de 3:1 y la edad promedio fué muy similar en ambos sexos, siendo para el sexo masculino de 40.5 años y para el sexo femenino de 42.5 años.

Predominó la afección del primer ortejo, el tipo de invasión ungueal fué como se reporta mundialmente en la literatura; El Subungueal Distal. Como en la mayoría de los reportes previos, el agente causal más frecuente fué el *T. rubrum*, pero se encontraron onicomicosis mixtas por dermatofitos en 1.1% y mixtas por dermatofitos y *Cándida* en 5.5% de los casos

El Itraconazol sólo o combinado fué más efectivo que la Griseofulvina sólo o combinada en el tratamiento de las onicomicosis. En el caso del Itraconazol se observó que si se administra sólo o se combina con un imidazol tópico, o con un queratolítico como la Urea al 40%, no muestra diferencia significativa, por el contrario en el caso de la Griseofulvina se obtienen mejores resultados si se combina con un imidazol tópico o con la Urea al 40%.

En el caso de la Griseofulvina no se observó curación antes de los 6 meses de tratamiento. Con éste medicamento es necesario continuar el manejo por tiempo más prolongado, y en todos los casos fué indispensable utilizar una dosis diaria de 1 gr.

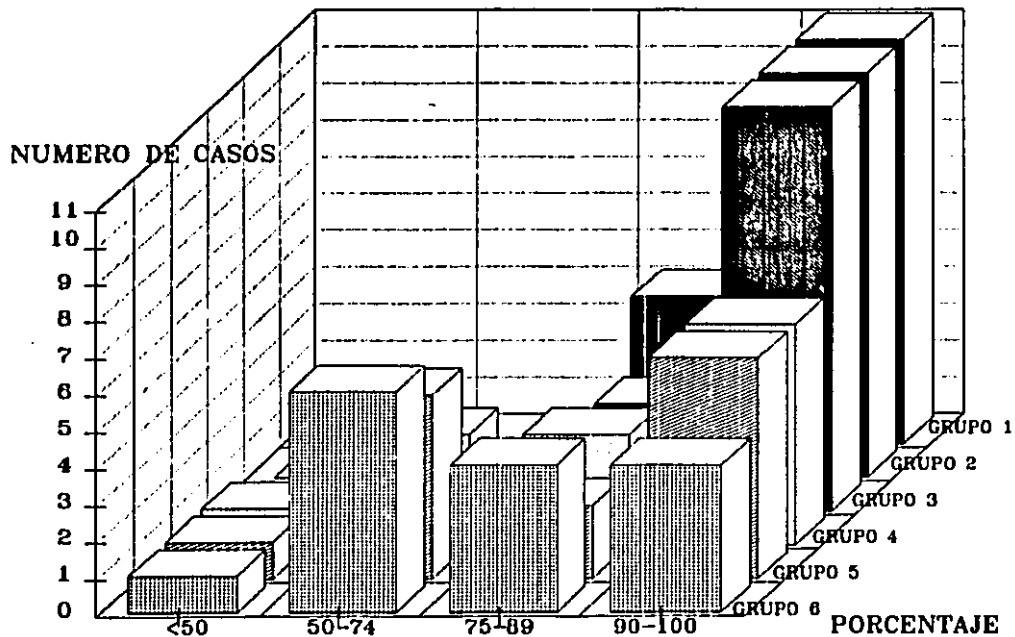
En los pacientes estudiados a quienes se les administró Itraconazol no se reportaron efectos colaterales, mientras que con Griseofulvina se reportaron cefalea y dolor epigástrico en 7.14% de los casos, lo que obligó a suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES:

El presente estudio muestra que el Itraconazol es superior a la Griseofulvina en el tratamiento de las onicomiasis por dermatofitos.

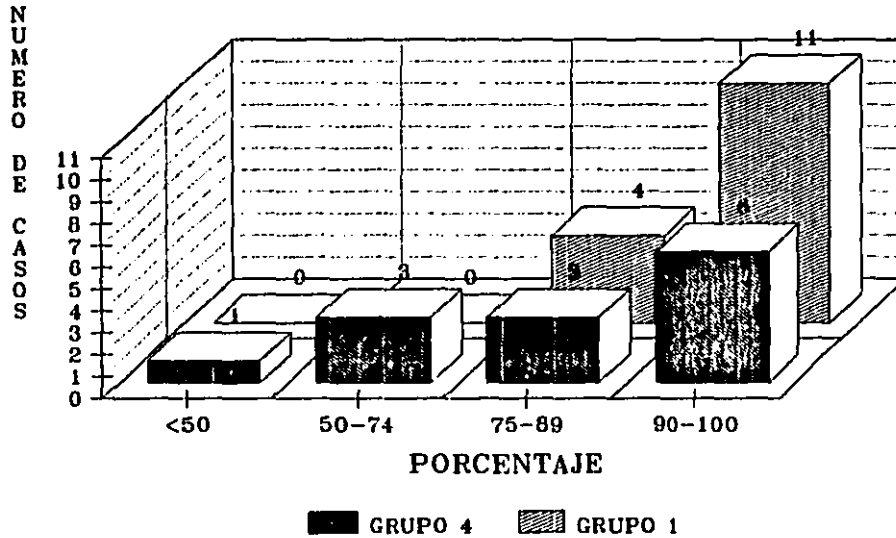
El Itraconazol acorta el tiempo de curación de las onicomiasis requiriendo menor dosis, la mejoría con Griseofulvina es más lenta y se necesitan dosis más elevadas o la combinación con otras medidas locales.

GRAFICA 1
 COMPARACION ENTRE TODOS LOS GRUPOS



GRAFICA 2

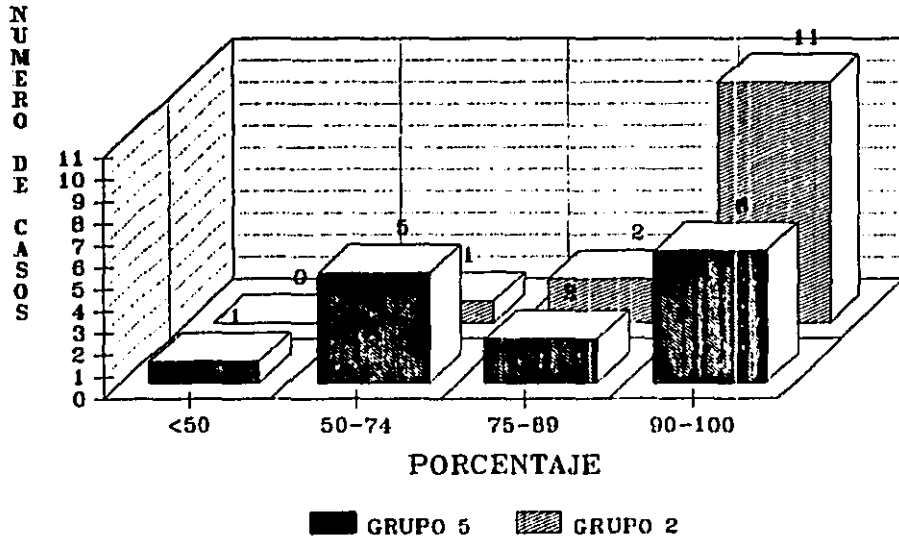
GRUPO 1 CONTRA GRUPO 4



Grupo 1: Itraconazol + Isoconazol
Grupo 4: Griseofulvina + Isoconazol

GRAFICA 3

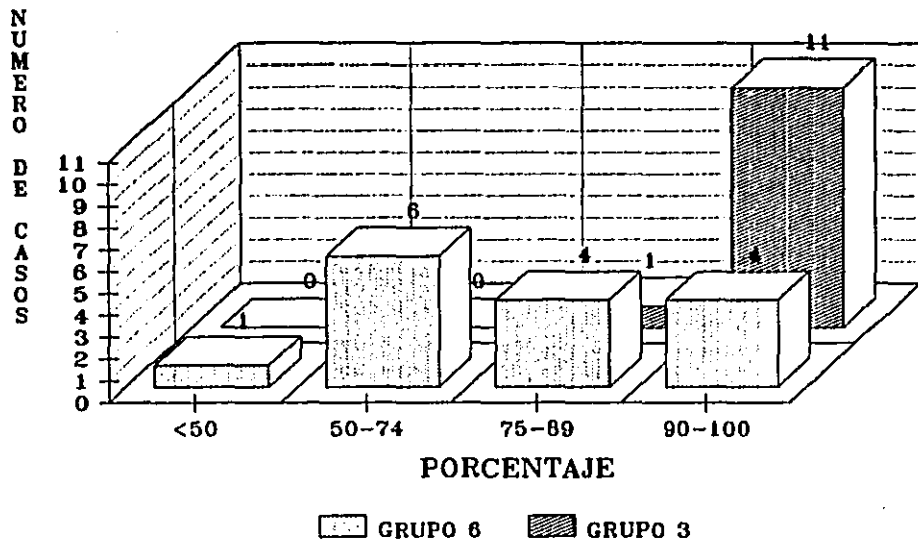
GRUPO 2 CONTRA GRUPO 5



Grupo 2: Itraconazol + Urea
Grupo 5: Griseofulvina + Urea

GRAFICA 4

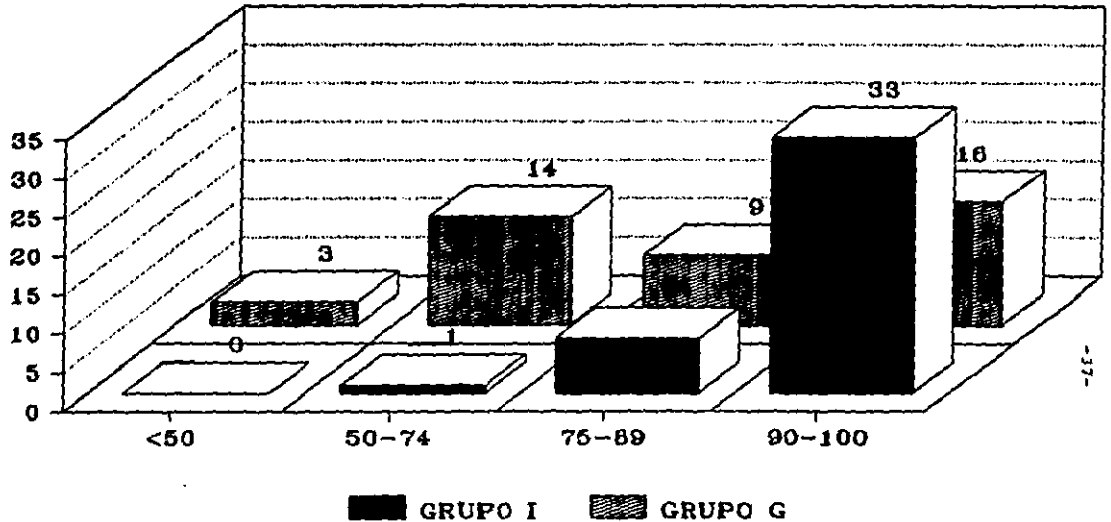
GRUPO 6 CONTRA GRUPO 3



Grupo 6: Griseofulvina
Grupo 3: Itraconazol

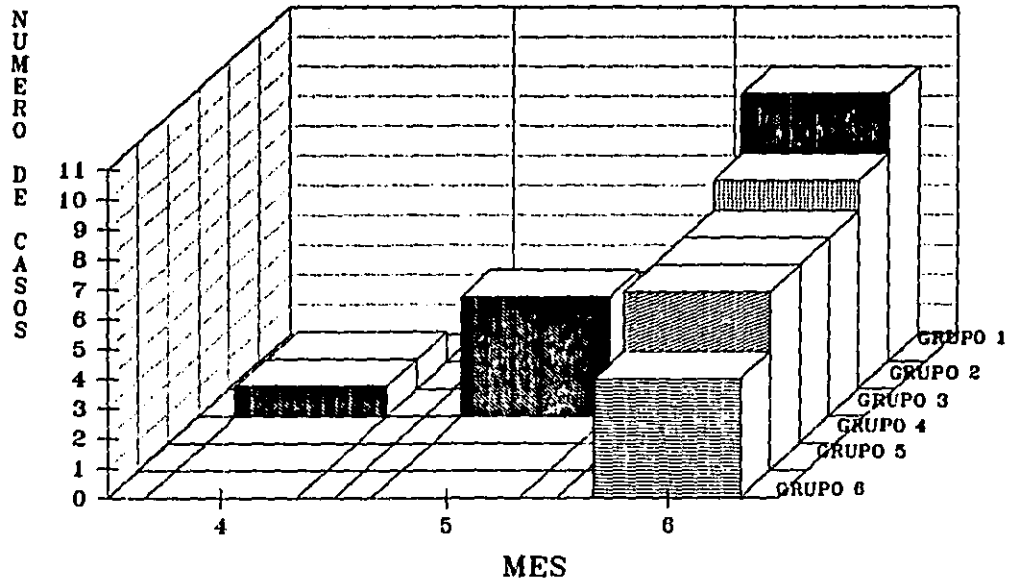
GRAFICA 5

GRUPO I CONTRA GRUPO G

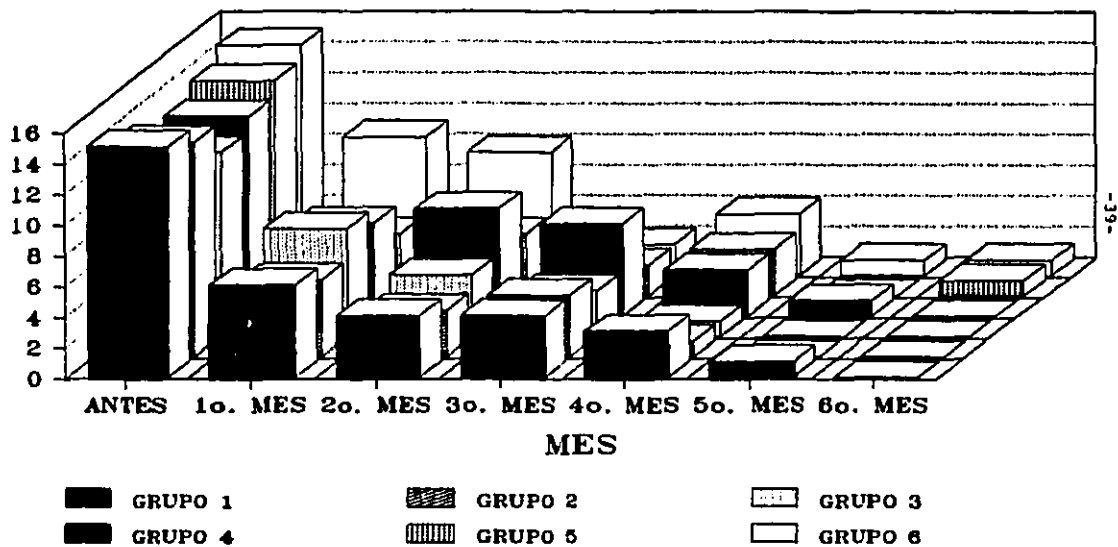


GRUPO I: ITRACONAZOL SOLO Y COMBS.
GRUPO G: GRISEOFULVINA SOLA Y COMBS.

GRAFICA 6



GRAFICA 7
 MES DE NEGATIVIZACION DE E.D.



HOJA DE VALORACION DEL PACIENTE

Investigador: _____

Nombre: _____ Raza: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Talla: _____

ONICOMICOSIS: PIES MANOS

DURACION DE LA ONICOMICOSIS: _____

TRATAMIENTOS ANTIMICOTICOS PREVIOS:

- Sistémico: no sí; Nombre: _____

En caso positivo, fecha de interrupción: _____

Duración del tratamiento previo: _____

Razón de la interrupción: _____

- Tópico: no sí; Nombre: _____

En caso positivo, fecha de interrupción: _____

- Otros tratamientos: _____

ENFERMEDADES INTERCURRENTES DE IMPORTANCIA: _____

HISTORIA DE ALERGIA A DROGAS: _____

HISTORIA DE ENFERMEDAD HEPATICA: _____

HISTORIA DE ENFERMEDAD RENAL: _____

TRATAMIENTOS PARA OTRAS ENFERMEDADES: _____

TRATAMIENTO ANTIMICOTICO:

TRATAMIENTO ORAL: _____

TRATAMIENTO TOPICO: _____

DOSIS DIARIA: _____

DESDE: _____ HASTA: _____

Inicio del Tratamiento

FECHA: _____



DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

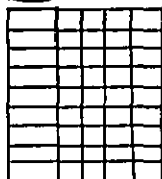
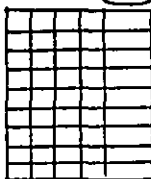
Onicosis.....

Subungueal distal.....

Subungueal proximal....

Subungueal lateral.....

Superficial.....



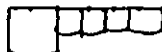
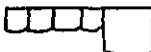
Examen directo: Positivo

Negativo

Hongo Patógeno: _____

1er. MES:

FECHA: _____



DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

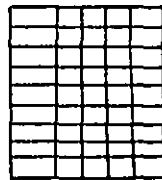
Onicosis.....

Subungueal distal.....

Subungueal proximal....

Subungueal lateral.....

Superficial.....



Examen directo: Positivo

Negativo

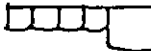
Hongo Patógeno: _____

Efectos secundarios: no

sí; ¿cual?

2o. MES:

FECHA: _____



DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

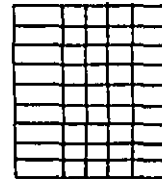
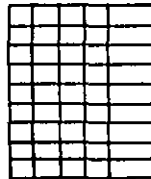
Onicosis.....

Subungueal distal.....

Subungueal proximal....

Subungueal lateral.....

Superficial.....



Examen directo: Positivo

Negativo

Hongo Patógeno: _____

Efectos secundarios: no

sí; ¿cual?

3er. MES:

FECHA: _____

DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

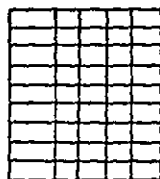
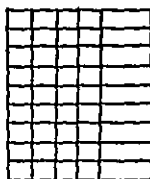
Onicoflisis.....

Subungueal distal....

Subungueal proximal...

Subungueal lateral....

Superficial.....



Exámen directo: Positivo

Negativo

Hongo patógeno: _____

Efectos secundarios: no sí; ¿cual? _____

4o. MES:

FECHA: _____

DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

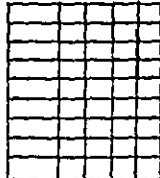
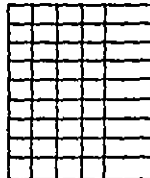
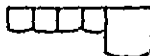
Onicoflisis.....

Subungueal distal....

Subungueal proximal...

Subungueal lateral....

Superficial.....



Exámen directo: Positivo

Negativo

Hongo Patógeno: _____

Efectos secundarios: no sí; ¿cual? _____

5o. MES:

FECHA: _____

DROGA/DOSIS: _____

Engrosamiento.....

Color.....

Brillo.....

Queratosis subungueal..

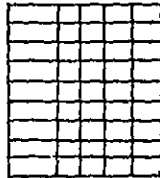
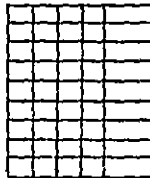
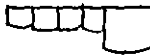
Onicoflisis.....

Subungueal distal....

Subungueal proximal...

Subungueal lateral....

Superficial.....



Exámen directo: Positivo

Negativo

Hongo Patógeno: _____

Efectos secundarios: no sí; ¿cual? _____

So. MES: _____
FECHA: _____
DROGA/DOSIS: _____
Engrosamiento.....
Color.....
Brillo.....
Queratosis subungueal.
Onicofisis.....
Subungueal distal....
Subungueal proximal...
Subungueal lateral....
Superficial.....

Exámen directo: Positivo Negativo

Hongo Patógeno: _____
Efectos secundarios: no sí; ¿cual? _____

VALORACION FINAL

FECHA TERMINACION DE TRATAMIENTO: _____

FECHA VALORACION FINAL: _____

EXAMEN MICROLOGICO:

FECHA: _____

EXAMEN DIRECTO: NEGATIVO POSITIVO

CULTIVO: _____

VALORACION CLINICA

- EXCELENTE (100%)
- BUENA (75%)
- REGULAR (50%)
- MALA (SIN CAMBIOS)

SI EL TRATAMIENTO FUE INTERRUMPIDO FUE POR:

- SIN COOPERACION DEL PACIENTE
- INEFICACIA (DESPUES DE 3 MESES DE TRATAMIENTO)
- REACCIONES SECUNDARIAS
- OTRAS.

COMENTARIOS: _____

FOTOGRAFIAS:

INICIO 3 MESES 6 MESES

REGISTRO DE EFECTOS SECUNDARIOS

ESCALA DE INTENSIDAD				ACCION TOMADA EN CUANTO AL MEDICAMENTO	¿FUE SERVO EL EFECTO SECUNDARIO?	¿FUE EL MEDICAMENTO EN ESTUDIO EL CAUSANTE DEL EFECTO SECUNDARIO?	EVOLUCION DEL PACIENTE
Efecto Secundario*	Fecha de Aparición**	Duración en Días	Intensidad				
1 10-15 En el orden de peso del paciente 1 gramo				1 Continuar 2 Suspender 3 Reemplazar 4 Dosis 5 Suspender Temporal	1 Si No 2 Si Sí***	1 Continuar 2 Suspender 3 Reemplazar 4 Dosis 5 Suspender Temporal	1 Recuperado 2 Muerto 3 Muerto 4 Muerto 5 Muerto 6 Muerto 7 Muerto 8 Muerto 9 Muerto 10 Muerto
2 16-20 En el orden de peso del paciente 2 gramos							
3 21-25 En el orden de peso del paciente 3 gramos							
4 26-30 En el orden de peso del paciente 4 gramos							
5 31-35 En el orden de peso del paciente 5 gramos							
6 36-40 En el orden de peso del paciente 6 gramos							
7 41-45 En el orden de peso del paciente 7 gramos							
8 46-50 En el orden de peso del paciente 8 gramos							
9 51-55 En el orden de peso del paciente 9 gramos							
10 56-60 En el orden de peso del paciente 10 gramos							

* Efecto secundario que se produce al usar el medicamento
 ** Si los efectos secundarios se producen al cambiar de medicamento
 *** Efecto secundario que se produce al usar el medicamento que se está estudiando o al usar el medicamento que se está estudiando en combinación con otro medicamento
 1. Si el efecto secundario se produce al usar el medicamento que se está estudiando o al usar el medicamento que se está estudiando en combinación con otro medicamento, se debe indicar el medicamento que se está estudiando y el medicamento que se está estudiando en combinación con él.
 2. Si el efecto secundario se produce al usar el medicamento que se está estudiando o al usar el medicamento que se está estudiando en combinación con otro medicamento, se debe indicar el medicamento que se está estudiando y el medicamento que se está estudiando en combinación con él.
 3. Si el efecto secundario se produce al usar el medicamento que se está estudiando o al usar el medicamento que se está estudiando en combinación con otro medicamento, se debe indicar el medicamento que se está estudiando y el medicamento que se está estudiando en combinación con él.
 4. Si el efecto secundario se produce al usar el medicamento que se está estudiando o al usar el medicamento que se está estudiando en combinación con otro medicamento, se debe indicar el medicamento que se está estudiando y el medicamento que se está estudiando en combinación con él.

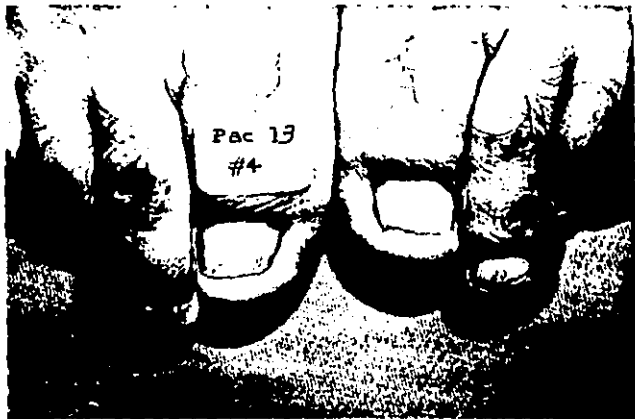
¿CAUSO EL MEDICAMENTO EN ESTUDIO EL EFECTO SECUNDARIO? _____

¿ESTADO DEL PACIENTE AL FINAL DEL EFECTO SECUNDARIO? _____

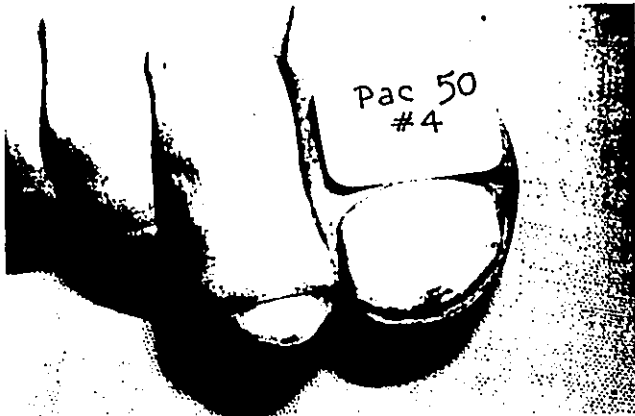
¿FUE EL EFECTO SECUNDARIO SERVO? _____

-46-

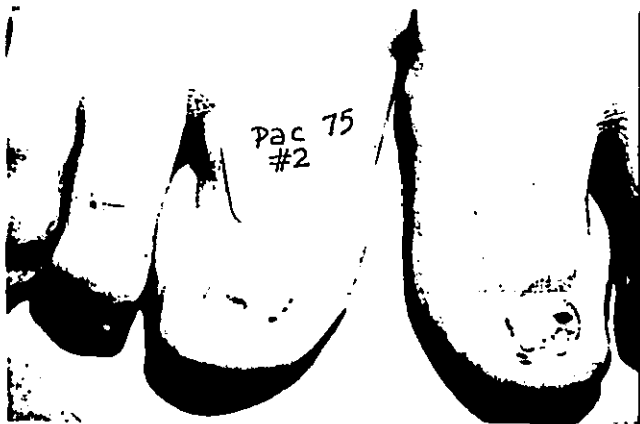
PACIENTE TRATADO CON ITRACONAZOL/ISOCONAZOL
CURACION DEL 90-100% a los 5 meses de tratamiento.



PACIENTE TRATADO CON ITRACONAZOL/UREA
CURACION DEL 90-100% a los 6 meses de tratamiento.



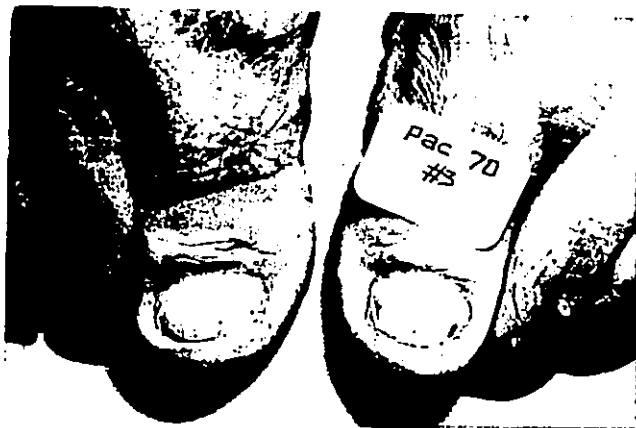
PACIENTE TRATADO CON ITRACONAZOL.
CURACION DEL 90-100% al 60. mes de tratamiento.



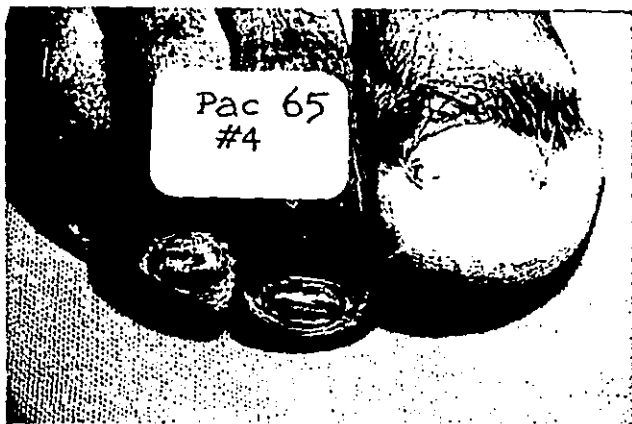
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-49-

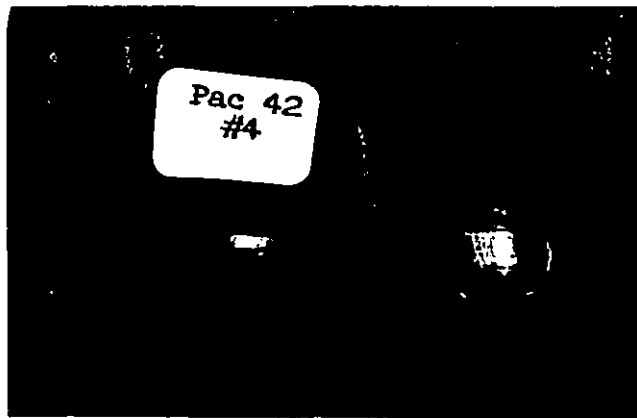
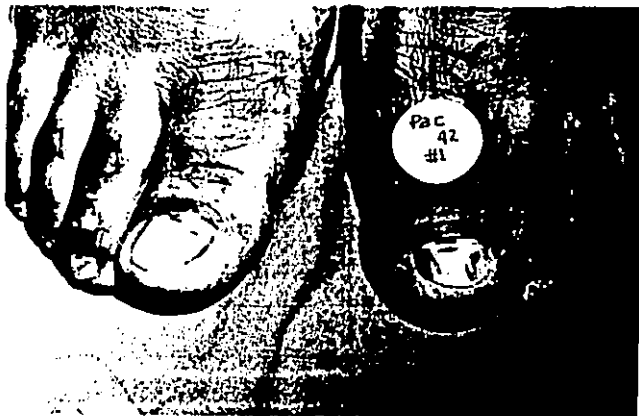
PACIENTE TRATADO CON GRISEOFULVINA/ISOCONAZOL.
CURACION DEL 90-100% a los 6 meses de tratamiento.



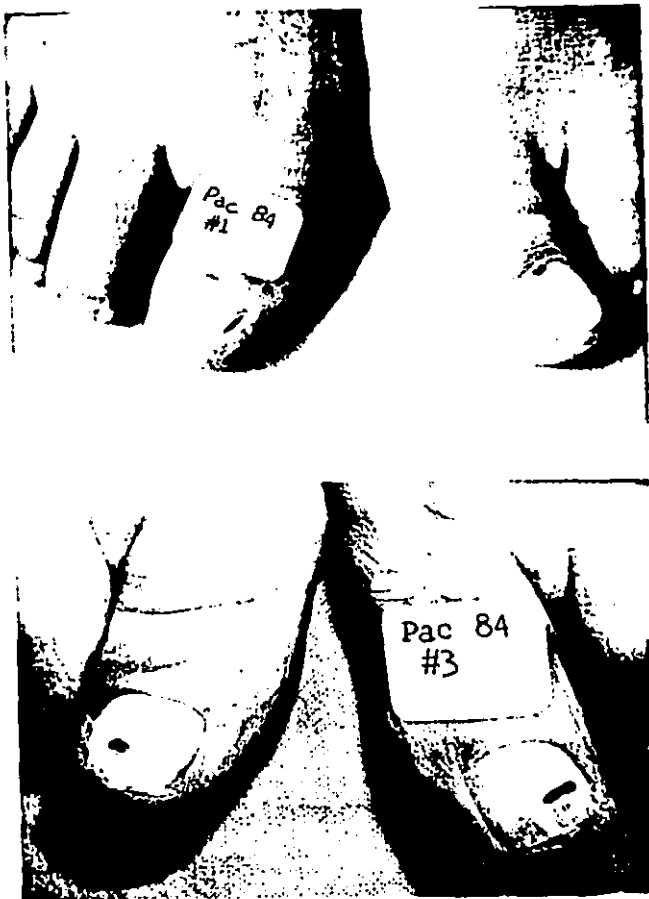
PACIENTE TRATADO CON GRISEOFULVINA/UREA.
CURACION DEL 90-100% a los 6 meses de tratamiento.



PACIENTE TRATADO CON GRISEOFULVINA.
CURACION DEL 96-100% a los 6 meses de tratamiento.



LAS SIGUIENTES FOTOGRAFIAS ILUSTRAN EL METODO POR EL CUAL SE MIDIO EL CRECIMIENTO MENSUAL DE LAS UÑAS EN MM., LA -- MARCA NEGRA INDICA EL CRECIMIENTO DE LA UÑA SANA.



Agradezco a Janssen Farmacéutica, por haber proporcionado el material para la realización del trabajo

Atte. Genoveva Fernández Monroy.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andre, Achten, Onicomycosis, IJD, Vol.26, No.8 pp. 481-490, Oct. 1987
- 2.- Andrews, Tratado de Dermatología, Salvat, 2a. ed, pp. 368-376, 1982.
- 3.- Arenas, Dermatología, Diagnóstico y Tratamiento, Mc, Graw Hill, 1a. ed, pp. 370-372, 379-82, 1987
- 4.- Fitzpatrick, Dermatology in General Medicine, Mc.- Graw Hill, 3a. ed, pp. 2220-2237, 1987.
- 5.- Jack L. Lisher, Antifungal Agents in Dermatology- JAAD, Vol. 17, #3, pp. 383-393, Sept. 1987.
- 6.- Lavalle, Arenas, Fuentes, Tratamiento de las onicomycosis con miconazol barniz, Centro Dermatológico Pascua, Rev. Invest. Med. Int. Vol.8 #3, pp. 237-242, 1981.
- 7.- Rippon, Medical Mycology, W.B., Saunders Co. pp. - 218-241, 193,194, 1982.
- 8.- Rook, Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publ, Oxford University, 4a. ed. pp. 900-7, - 923-25, 1986.
- 9.- L. Goodman, A. Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed. Interam., 5a. ed, pp. 1039-41 1980.
- 10.- Keneth A. Arndt. Manual of Dermatologic Therapeutics, Little Brown and Co. Boston/Toronto, 3th. ed, pp. 260-61, 1985
- 11.- Borelli, D.A. Aclinical trial of Itraconazole, in the treatment of Deep Mycoses. Rev. Inf. Des., = 9:557-63, 1987
- 12.- Borgers M. M.A. Van den Ven. Degenerative changes in Fungi after Itraconazole Treatment. Rev. Inf.- Diseases. 9: 533-42, 1987.
- 13.- Borgers M. M,A. Van den Ven. Morphologic evaluation of R 51211, a new antimycotic, 13th. Int. -- Congress on Chemotherapy Proceedings, Vienna, --- 28 Aug. to Sept. 2, 1983.
- 14.- Calderón Márquez, JJ, Itraconazole in the Treatment of Vaginal Candidiosis and the effect of Treatment of the sexual Partner. Rev. Inf. Dis., 9: - 5143-45, 1987,

- 15.- Cauwenberg, G. Pret de Doncker. Itraconazole in the treatment of the Human Mycoses. Rev. Inf. Dis 9:5146-50., 1987
- 16.- De Nollin, S., and M. Borgers, 1976-An ultrastructural cytochemical study of *Candida albicans* after in vitro treatment with imidazoles, Mykosen, 19: 317-328.
- 17.- Del Palacio Hernández., Randomized comparative clinical trial of Itraconazole and Selenium Sulfide shampoo for the treatment of Pityriasis versicolor, Rev. Inf. Dis., 9:512-27, 1987.
- 18.- Drouhet, E. and B. Dupont., Evolution of Antifungal Agents, Past, Present and Future, Rev. Inf. Dis., 9:54-14. 1987.
- 19.- Dupont B. Early Experience with Itraconazole in vitro and in patients; Pharmacokinetic Studies - and Clinical Results, Rev. Inf. Dis., 9:571-6, - 1987.
- 20.- Estrada R.A. Itraconazole in Pityriasis versicolor. Rev. Inf. Dis., 9:5128-30, 1987.
- 21.- Gauer, A.E. Arathoon and D.A. Stevens. Initial Experience in therapy for Progressive Mycoses with Itraconazole, the first Clinically Studied Triazole. Rev. Inf. Dis. 9:577-86, 1987.
- 22.- Hay, R.J., and J.M. Clayton. Treatment of Chronic-Dermatophytoses and Chronic Oral Candidiasis with Itraconazole. Rev. Inf. Dis., 9:5114-118, 1987.
- 23.- Heers, J., L.J.J. Backs, and J. Van Cutsem. Antimycotic properties of R 51211 and its congeners. - J. Med. Chem., 27: 894-900, 1984.
- 24.- Heyl, T. Treatment of Chromomycosis with Itraconazole. Brt. J. Dermat., 112: 728-9, 1985.
- 25.- Luvallé, P.P. Suchil, F. De Ovando. S. Reynoso.-- Itraconazole for Deep Mycosis; Preliminary Experience in Mexico, Rev. Inf. Dis., 9:564-70, 1987.
- 26.- Negroni, R.O., Palmicri, K. Koren. Oral treatment of Paracoccidioidomycoses and Histoplasmosis with Itraconazole in Humans. Rev. Inf. Dis. 9:547-50. 1987.
- 27.- Pancoreasi, E., E. Difonzo. Treatment of Dermatophytoses and Pityriasis versicolor with Itraconazole.

- zole. Rev. Inf. Dis., 9;S109-113, 1987.
- 28.- Phillips, P., Fetchick, I. Weisman., Tolerance to and Efficacy of Itraconazole in the treatment of systemic Mycoses. Preliminary results. Rev. Inf. Dis., 9;S87-93, 1987.
 - 29.- Restrepo, A., Gómez, J. Itraconazole in the treatment of Paracoccidioidomycosis; A preliminary report. Rev. Inf. Dis. 9;S51-56, 1987.
 - 30.- Sağıl A., Bonifáz, Itraconazole in the treatment of Dermatophytoses; A comparison of two Daily dosages. Rev. Inf. Dis. 9;S100-103, 1987.
 - 31.- Sanz F., and A. Dol Palacio. Randomized Comparative trial of three of Itraconazole for the treatment of Vaginal Mycoses. Rev. Inf. Dis. 9;S139-42-1987.
 - 32.- Tricot, G,E, Joosten, M.A, Boogaerts. Ketoconazole vs. Itraconazole for antifungal Prophylaxis in patients with severe Granulocytopenia; Preliminary Results of two Non-Randomized Studies. Rev. Inf. Dis; 9;S94-98. 1987.
 - 33.- Van Cauteren H., J. Heykants. Itraconazole; Pharmacologic studies in Animals and Humans. Rev. Inf. Dis. 9;S43-45, 1987.
 - 34.- Van Cutsem, J., F. Van Gerven, R. Zaman, P.A. Janssen; pharmacological and proclinical with a new oral and topical broad-spectrum antifungal R51211-13th, International Congress and Chemotherapy Proceedings part 40,55 408/1-11 Vienna, 28 Aug., to Sept 2, 1983.
 - 35.- Van Cutsem ., J. F. Van Gerven P.A.J. Janssen., Itraconazole a new Triazole that is orally active in Aspergillosis. Antimic. Ag. and Chemoth., 23:-527-534, 1984.
 - 36.- Van Cutsem, J.F., Van Gerven., P.A.J. Janssen. Activity of Orally Topically and Parenterally Administred Itraconazole in the treatment of Superficial and Deep Mycoses; Animal models, Rev Inf. D Dis. 9;S15-32, 1987.
 - 37.- Van den Bossche, H.W, Lauwers, G, Willemsens, P, -Marichal, F, Cornelissen, W, Cools. Molecular basis for antimycotic and antibacterial activity of N-substituted imidazoles and triazoles; the inhibition of isoprenoid biosynthesis, Pestic. Sci. 15;-188-198, 1984.

- 38.- Morales Doria. Efficacy of two five-day Regimens of Itraconazole. Rev. Inf. Dis. 9, 5131-133, 1987.
- 39.- G. Cauvenber Ph. Pharmacokinetic profile of Orally administred Itraconazole in human skin. JAAD, Vol. 16 #2, pte 1, Feb, 1988; pp. 263-68
- 40.- Nolting S, Non traumatic Removal of the Nail and - simultaneous treatment of onychomycosis, Dermatologica, 169 Supl 1, 117-120, 1984,
- 41.- Ishii M. Hamada T, Asai T, Tratment of Onychomycoses by ODT therapy with Urea 20% ointment and 2% Tolna ftate ointment, Dermatologica, 167; 273-279, 1983
- 42.- Baran and RPR. Dawber, Diseases of the Nails and - their Management, 1st. ed., Blackwell Scientific - Publications, pp. 140. 1984,
- 43.- John Martin Wishart. Influencia de la Alimentación en la Farmacocinética del Itraconazol en pacientes con micosis superficiales. JAAD. Vol. 17 #2 Pte 1. pp: 220-223; 1987.
- 44.- Moncada V. Onicomicosis tratada con Ketoconazol y- Urea al 40%. Congreso Mexicano de Dermatología, - Zacatecas, 1981,