

11212

2/  
2es.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

AMOROLFINA CREMA AL 0.25% VS KETOCONAZOL  
CREMA AL 2% EN DERMATOMICOSIS DE LA  
PIEL LAMPIÑA

**T E S I S**

Que para obtener el Título de Postgrado de  
**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

p r e s e n t a:

**DRA. LETICIA BOETA ANGELES**



255126

México, D. F.

1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



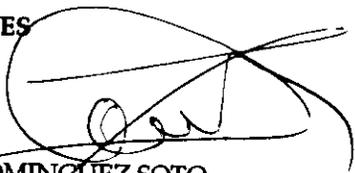
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

**AUTORIZACIONES**



**DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO**  
Jefe del Departamento de Dermatología  
Profesor titular del curso de especialización en Dermatología

**HOSPITAL GENERAL**  
**DR. MANUEL GEA GONZALEZ**  
**SUBDIRECCION**  
**DE ENSEÑANZA**



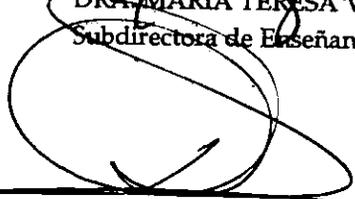
**DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE**  
Director de Enseñanza

**HOSPITAL GENERAL**  
**"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**



**DRA. MARIA TERESA VELASCO JIMENEZ**  
Subdirectora de Enseñanza

**HOSPITAL GENERAL**  
**DR. MANUEL GEA GONZALEZ**  
**DIRECCION DE**  
**INVESTIGACION**



**DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**  
Directora de Investigación



**DR. ROBERTO ARENAS GUZMAN**  
Jefe del Servicio de Dermatocología del Departamento de Dermatología  
Asesor de Tesis

## Indice

Introducción .....	1
Material y Métodos .....	1
Resultados .....	5
Discusión .....	9

## INTRODUCCION

Las micosis superficiales son enfermedades muy frecuentes. En los países desarrollados el 10 a 15% de la población adulta llega a presentar tiña de los pies<sup>1</sup> y alrededor de un 5% de la población general podría tener onicomicosis<sup>2</sup>.

El tratamiento de las micosis ha cambiado considerablemente en los últimos decenios. Se cuenta en la actualidad con medicamentos efectivos para un amplio rango de infecciones fúngicas y hay para la mayoría de ellas un tratamiento de elección<sup>3</sup>.

Los antifúngicos efectivos y altamente específicos se pueden clasificar en cuatro grupos: polienos, azoles, alilaminas y un grupo misceláneo en donde quedarían la griseofulvina, la ciclopiroxolamina y la amorolfina.

La amorolfina es un antifúngico con una nueva estructura química; es una fenilmorfolina que ha demostrado actividad fungistática y fungicida contra hongos patógenos de plantas, animales y humanos. Tiene un amplio espectro de acción que incluye dermatofitos, levaduras y hongos dimórficos y oportunistas<sup>4</sup>.

La amorolfina interfiere en la biosíntesis del ergosterol y causa acumulación anormal de otros esteroides, lo que conlleva a alteraciones morfológicas y de permeabilidad de la membrana celular fúngica<sup>4</sup>. Los cambios ultraestructurales que produce *in vitro* son semejantes a los producidos por los imidazoles<sup>5</sup>. La amorolfina se presenta en crema y solución para uñas.

El presente trabajo tiene como objetivo valorar la eficacia y seguridad de la amorolfina crema al 0.025% comparada con ketoconazol crema al 2% en las dermatomicosis.

## MÉTODOS Y MATERIALES

El estudio se realizó con 40 pacientes en forma simple, abierta, comparativa y aleatoria en grupos paralelos.

### A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 18 a 65 años de edad con dermatomicosis

El diagnóstico se estableció en base al cuadro clínico y hallazgos micológicos positivos en el examen directo y en el cultivo efectuado para la especificación del patógeno.

## INTRODUCCION

Las micosis superficiales son enfermedades muy frecuentes. En los países desarrollados el 10 a 15% de la población adulta llega a presentar tiña de los pies<sup>1</sup> y alrededor de un 5% de la población general podría tener onicomicosis<sup>2</sup>.

El tratamiento de las micosis ha cambiado considerablemente en los últimos decenios. Se cuenta en la actualidad con medicamentos efectivos para un amplio rango de infecciones fúngicas y hay para la mayoría de ellas un tratamiento de elección<sup>3</sup>.

Los antifúngicos efectivos y altamente específicos se pueden clasificar en cuatro grupos: polienos, azoles, alilaminas y un grupo misceláneo en donde quedarían la griseofulvina, la ciclopiroxolamina y la amorolfina.

La amorolfina es un antifúngico con una nueva estructura química; es una fenilmorfolina que ha demostrado actividad fungistática y fungicida contra hongos patógenos de plantas, animales y humanos. Tiene un amplio espectro de acción que incluye dermatofitos, levaduras y hongos dimórficos y oportunistas<sup>4</sup>.

La amorolfina interfiere en la biosíntesis del ergosterol y causa acumulación anormal de otros esteroides, lo que conlleva a alteraciones morfológicas y de permeabilidad de la membrana celular fúngica<sup>4</sup>. Los cambios ultraestructurales que produce *in vitro* son semejantes a los producidos por los imidazoles<sup>5</sup>. La amorolfina se presenta en crema y solución para uñas.

El presente trabajo tiene como objetivo valorar la eficacia y seguridad de la amorolfina crema al 0.025% comparada con ketoconazol crema al 2% en las dermatomicosis.

## MÉTODOS Y MATERIALES

El estudio se realizó con 40 pacientes en forma simple, abierta, comparativa y aleatoria en grupos paralelos.

### A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 18 a 65 años de edad con dermatomicosis

El diagnóstico se estableció en base al cuadro clínico y hallazgos micológicos positivos en el examen directo y en el cultivo efectuado para la especificación del patógeno.

2. Ningún tratamiento antimicótico durante las dos semanas previas al comienzo del estudio.
3. Ninguna terapia antimicótica adicional oral o sistémica durante el tratamiento.
4. Pacientes que dieron su consentimiento por escrito después de ser correctamente informados sobre el estudio.

## **B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con onicomycosis;
2. Pacientes con *Tinea manuum*;
3. Embarazo;
4. Pacientes con hallazgo micológico positivo en el examen directo en el momento de registrarse para el estudio pero que tuvieron hallazgo negativo en el cultivo;
5. Pacientes con micosis causadas por mohos oportunistas
6. Pacientes con infección bacteriana secundaria severa;
7. Pacientes con problemas circulatorios periféricos severos;
8. Tratamiento con otro antimicótico en las 2 semanas anteriores al comienzo del estudio;
9. Tratamiento concomitante con otro antimicótico local o sistémico

## **C. TRATAMIENTO**

Se proporcionaron tubos de 20 gr. de amorolfina crema al 0.25% y de ketoconazol crema al 2%.

La crema se aplicó sobre las áreas de piel afectadas solamente una vez al día, por la noche después del lavado.

El tratamiento debía ser continuado por un período de 4 semanas o ser menor en el caso de curación temprana o de presentarse un efecto adverso.

## **D. PARÁMETROS DE EVALUACIÓN**

### **1. Parámetros de evaluación de eficacia**

#### **1.1 Parámetros clínicos**

Localización del área a examinar, determinada en la revisión de inclusión, con formulario para cada caso. La evaluación de los síntomas clínicos y hallazgos locales (prurito, eritema, descamación, vesiculación, maceración, secreción, fisuración y otros) se marco dentro de una escala de puntos:

- 0= ausencia
- 1= leve
- 2= moderado
- 3= severo

en los siguientes periodos

- En la revisión de inclusión
- Una vez por semana durante el tratamiento (preferentemente en el mismo día de la semana);
- Inmediatamente después de las semanas 4 de tratamiento;
- Una semana después de finalizado el tratamiento (examen final)

#### **1.2. Parámetros micológicos**

Las pruebas micológicas se realizaron con microscopio en preparados frescos y cultivos en la revisión de inclusión y una semana después del final del tratamiento.

Evaluación:

- 1= Negativa
- 2= Positiva
- 3= No realizada

#### **1.3 Evaluación general final**

En la última revisión (una semana después de finalizar el tratamiento), se realizó una evaluación general de los resultados del tratamiento de acuerdo a la siguiente escala:

<b>Evaluación Clínica</b>	<b>Evaluación micológica</b>
1= Cura	1= Cura (microscópica directa y cultivos negativos)
2= Mejoría	2= Fracaso (microscopía directa y/o cultivo positivo)
3= Fracaso	

## 2. Parámetro de evaluación de seguridad

### 2.1 Seguridad local y/o sistémica

Se evaluó en la siguiente forma:

Excelente	Sin efectos adversos
Buena	Efectos adversos transitorios, leves sin molestias
Regular	Reacción (es) adversa (s) definitivamente molestas (s) pero que permiten la continuación del tratamiento
Mala	Reacción (es) adversa (s) que definitivamente requieren la suspensión del tratamiento

En relación a cualquier reacción local adversa, su intensidad se indicó como sigue:

- 1 = Leve
- 2 = Moderada
- 3 = Severa

*Cuadro 1.* Parámetros generales comparativos en ambos grupos

	20 Pacientes	20 Pacientes	T-student
<b>Parámetro</b>	AMOROLFINA	KETOCONAZOL	P
<b>Edad (años)</b>	38.05 +/- 14.16	33.2 +/- 13.0	0.266
<b>Sexo (Mujer-Hombre)</b>	15 (75%) / 5 (25%) H.P. = 0.965	13 (65%) / 7 (35%) H.M.P. = 0.859	Chi-square
<b>Peso Kg.</b>	64.58 +/- 13.64	64.35 +/- 10.5	0.953
<b>Estatura (mts)</b>	1.62 +/- 0.09	1.62 +/- 0.12	1

Raza	19 mestizo 1 oriental	19 mestizo 1 judío	
Tiempo con micosis	24.21 meses +/- 38.09 (2 días -10 años)	28.23 meses +/- 38.21 (15 días - 12 años)	0.741
Tiempo de tratamiento	3.45 semanas +/- 0.89	3.65 semanas +/-0.67	0.256

\* Los valores representan el promedio con la desviación estándar.

#### Cuadro 2. Agentes etiológicos encontrados

	Amorolfina	Ketoconazol	Chi-square
<i>T. rubrum</i>	14 (70%)	17 (85%)	P = 0.869
<i>T. tonsurans</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>T. mentagrophytes</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>Geotrichum</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>C. albicans</i>	4 (20%)	0 (0%)	P = 0.165
<i>M. canis</i>	2 (10%)	0 (0%)	P = 0.512
<b>Total</b>	20 (100%) Pacientes	20 (100%) Pacientes	

## RESULTADOS

Este estudio muestra dos grupos comparativos en edad y sexo, así como datos semejantes como peso, raza y evolución, los que aparecen en el cuadro 1.

En ambos grupos, el agente etiológico predominante fue *T. rubrum*; su frecuencia y otros agentes identificados aparecen en el cuadro 2.

La distribución topográfica de las lesiones aparecen en el cuadro 3 y se muestran más objetivamente en la figura 1.

Todas las variables estudiadas y la respuesta al tratamiento con amorolfina crema o ketoconazol crea aparecen en las gráficas 1. y 2. La respuesta del prurito al tratamiento se presenta en la gráfica 3 y en las figuras 2 y 3.

Tres pacientes del grupo de la amorolfina y un paciente del grupo del ketoconazol, suspendieron el tratamiento por presentar efectos colaterales; los detalles se muestran en el cuadro 4.

Raza	19 mestizo 1 oriental	19 mestizo 1 judío	
Tiempo con micosis	24.21 meses +/- 38.09 (2 días -10 años)	28.23 meses +/- 38.21 (15 días - 12 años)	0.741
Tiempo de tratamiento	3.45 semanas +/- 0.89	3.65 semanas +/-0.67	0.256

\* Los valores representan el promedio con la desviación estándar.

Cuadro 2. Agentes etiológicos encontrados

	Amorolfina	Ketoconazol	Chi-square
<i>T. rubrum</i>	14 (70%)	17 (85%)	P = 0.869
<i>T. tonsurans</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>T. mentagrophytes</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>Geotrichum</i>	0.0 (0%)	1 (5%)	P = 0.980
<i>C. albicans</i>	4 (20%)	0 (0%)	P = 0.165
<i>M. canis</i>	2 (10%)	0 (0%)	P = 0.512
<b>Total</b>	20 (100%) Pacientes	20 (100%) Pacientes	

## RESULTADOS

Este estudio muestra dos grupos comparativos en edad y sexo, así como datos semejantes como peso, raza y evolución, los que aparecen en el cuadro 1.

En ambos grupos, el agente etiológico predominante fue *T. rubrum*; su frecuencia y otros agentes identificados aparecen en el cuadro 2.

La distribución topográfica de las lesiones aparecen en el cuadro 3 y se muestran más objetivamente en la figura 1.

Todas las variables estudiadas y la respuesta al tratamiento con amorolfina crema o ketoconazol crea aparecen en las gráficas 1. y 2. La respuesta del prurito al tratamiento se presenta en la gráfica 3 y en las figuras 2 y 3.

Tres pacientes del grupo de la amorolfina y un paciente del grupo del ketoconazol, suspendieron el tratamiento por presentar efectos colaterales; los detalles se muestran en el cuadro 4.

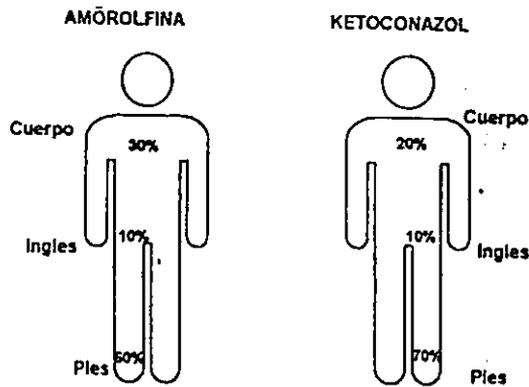
Los porcentajes de mejoría de la evaluación clínica y micológica se presentan en el cuadro 5. En la evaluación clínica no hay diferencia significativa entre ambos fármacos; para la evaluación micológica se realizó la prueba exacta de Fisher y la diferencia fue significativa en favor del ketoconazol. La evaluación global de acuerdo a la clasificación clínica y su respuesta al tratamiento aparecen en el cuadro 6.

**Cuadro 3.** Distribución topográfica de las lesiones.

	Amorolfina	Ketoconazol	Chi-square
Cuerpo	6 (30%)	4 (20%)	P = 0.832
Inglés	2 (10%)	2 (10%)	P = 0.60
Pies	12 (60%)	14 (70%)	P = 0.957

**Figura 1**

**Distribución topográfica de las lesiones**



**Cuadro 4.** Efectos colaterales en ambos grupos que ameritaron suspensión del tratamiento

	Amorolfina	Ketoconazol
Ardor, prurito, Dermatitis por contacto	3*	1

\* En dos más hubo ardor transitorio que no amerito suspensión

**Cuadro 5.** Evaluación clínica y micológica con Amorolfina y Ketoconazol

**EVALUACIÓN CLÍNICA**

	Amorolfina	Ketoconazol	Chi-square
ÉXITO	15 (88.3%)	15 (78.8%)	P = 0.982
FRACASO	2 (11.7%)	4 (21%)	P = 0.74
TOTAL	17 (100%) Pacientes	19 (100%) Pacientes	

## EVALUACIÓN MICOLOGICA

	Amorolfina	Ketoconazol	Chi-cuadrada
CURA	10 (58%)	17 (89.4%)	P = 0.426
FRACASO	7 (41.1%)	2 (10.5%)	P = 0.253
TOTAL	17 (100%) Pacientes	19 (100%) Pacientes	

P= 0.083 Fisher P = 0.055

**Cuadro 6.** Clasificación clínico-etiológica y evaluación global del tratamiento

	AMOROLFINA				KETOCONAZOL			
	C	M	F	EC	C	M	F	EC
<i>T. rubrum</i>	7		5	2	7	5	5	1
<i>T. mentagrophytes</i>						1		
<i>T. tonsuras</i>					1			
<i>M. canis</i>	2							
<i>Candida</i>	1	1	1	1				
<i>Geotrichum</i>					1			
Total	10	1	6	3	9	6	5	1
%	50	5	30	15	45	30	25	5

## DISCUSIÓN

La terapéutica tópica de las micosis superficiales es deseable, sobre todo cuando se pretenden abolir los efectos colaterales sistémicos. La mayor parte de los antimicóticos tópicos están diseñados para tratamientos de 2 a 4 semanas de duración y con aplicaciones una o dos veces al día.

Los datos analizados en este estudio comparativo son similares en cuando a sexo, edad y tiempo de evolución de la micosis. La edad promedio fue de 38 y 33 años para amorolfina y ketoconazol, respectivamente; en ambos grupos predominó el sexo femenino (75 y 65%) y la evolución promedio fue de 24 y 28 meses. El dermatofito más frecuente encontrado fue *T. rubrum* (70 y 85%) y la localización preferente fueron los pies.

La respuesta clínica al final del tratamiento fue de 88.3% para amorolfina y 78.8% para el ketoconazol y la evaluación micológica mostró datos de negatividad de 58 y 89% respectivamente. De acuerdo a la evaluación global de los resultados encontramos para amorolfina, curación en 50% y mejoría en 5% y para ketoconazol la curación fue en 45% y la mejoría en 30%.

El índice de fracasos fue muy semejante: 30% para amorolfina y 25% para ketoconazol. La reducción del prurito fue más temprana con amorolfina, sin embargo la intensidad inicial de los síntomas fue más alta para el grupo de ketoconazol.

Ambos antimicóticos mostraron una acción rápida y efectiva, con buena aceptación cosmética, siendo la mejoría semanal muy similar con ambos medicamentos que fueron aplicados una sola vez al día. Sólo en el grupo de amorolfina se evaluaron pacientes con candidosis, la mitad de ellos mejoraron, una paciente se incluyó en los fracasos y otra entre los que presentaron efectos adversos.

Los efectos colaterales con amorolfina (15%) fueron leves y transitorios y consistieron en ardor y prurito, con ketoconazol (5%) fueron más persistentes y consistieron en dermatitis por contacto.

Dadas las propiedades farmacológicas de la amorolfina, este medicamento se puede usar exclusivamente por vía tópica con buena tolerabilidad y sin efectos colaterales sistémicos<sup>6</sup>.

En estudios muy extensos la amorolfina crema al 0.25% ha mostrado tasas de curación de 80.5% y efectos colaterales en 5.5%, los cuales han obligado a suspender el tratamiento en

2.6%. Nuestros resultados muestran una efectividad inferior a la reportada, pero no encontramos una diferencia significativa entre los dos antifúngicos utilizados.

En estudios comparativos con otros antifúngicos tópicos, tal como observamos nosotros, las tasas de curación micológica son inferiores a las tasas de curación clínica y tampoco se han encontrado diferencias significativas en tolerancia y curación clínica y micológica<sup>6</sup>.

Los efectos adversos locales han sido similares a los encontrados por nosotros y en general son transitorios: prurito o sensación de quemadura y descamación<sup>7</sup>.

La amorolfina en crema al 0.25% es un medicamento efectivo en dermatomicosis. Tiene acción rápida, especialmente en prurito, basta una aplicación al día, es bien tolerado y cuando se presentan efectos colaterales, estos son leves y transitorios. La disponibilidad de un nuevo antifúngico constituye otra importante alternativa en el tratamiento de las micosis superficiales.

Figura 2

Respuesta al tratamiento con Ketoconazol

Prurito

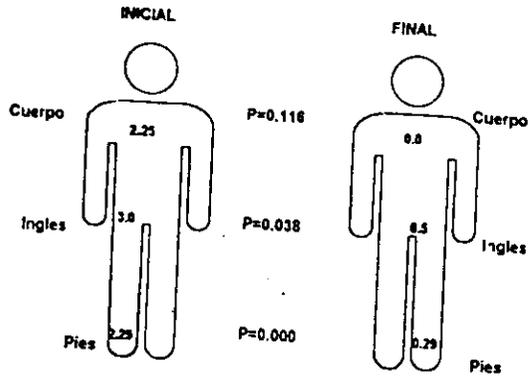
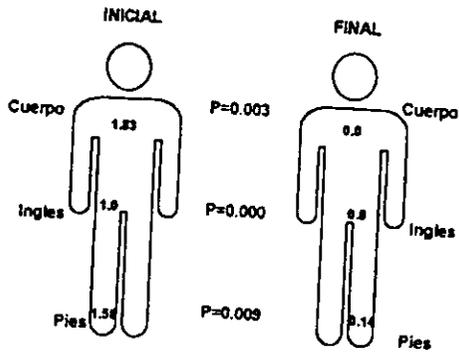
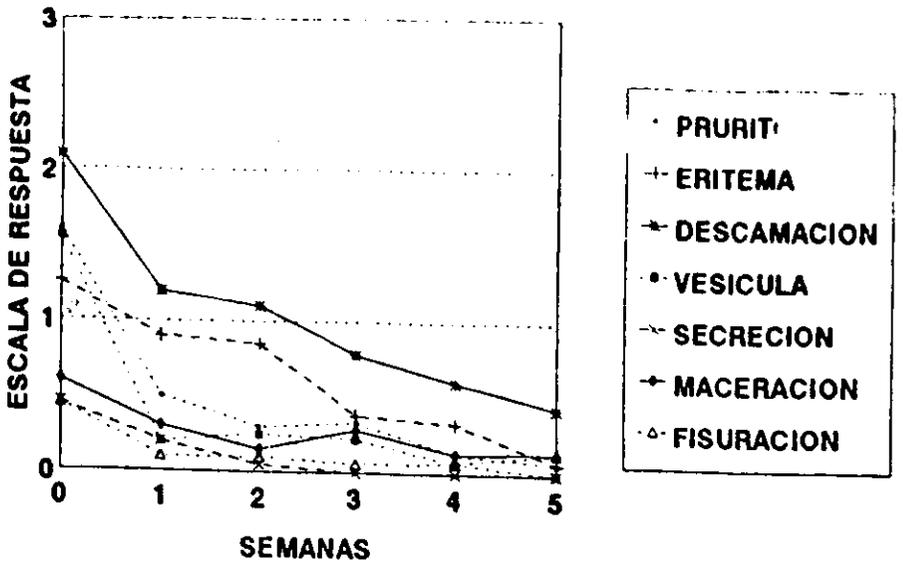


Figura 3

Respuesta al tratamiento con Amorolfina

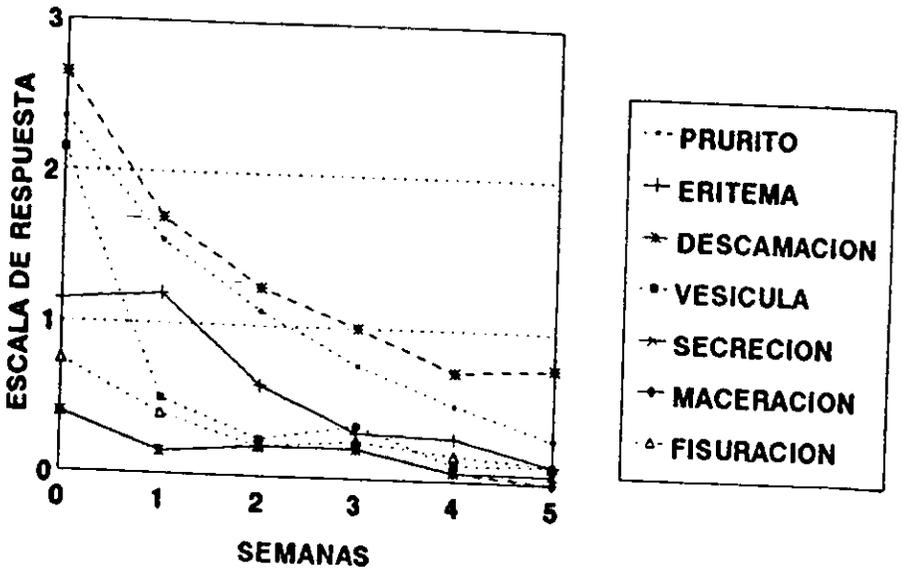
Prurito





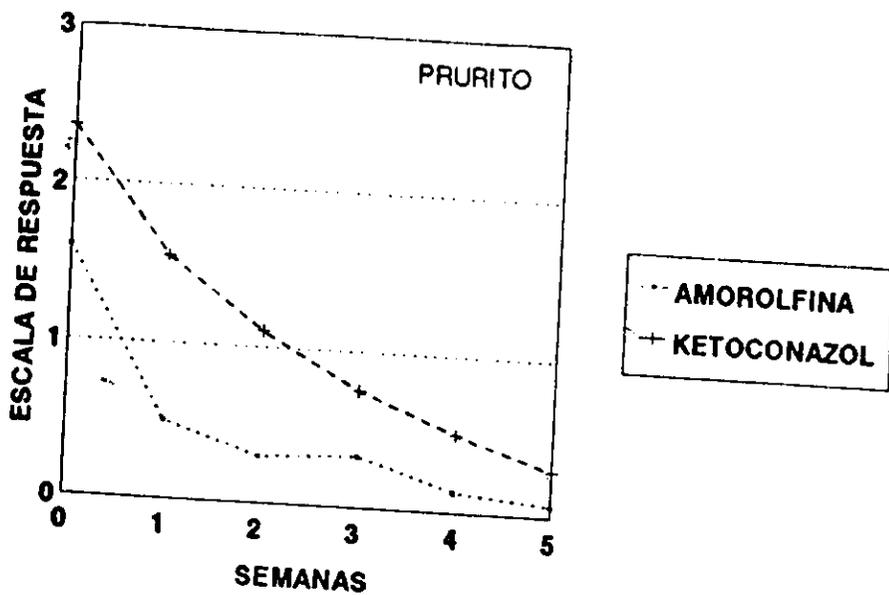
Grafica 1 Respuesta a tratamiento con Amorolfina

## KETOCONAZOL



Grafica 2 Respuesta a tratamiento con ketoconazol

# AMOROLFINA VS. KETOCONAZOL EN DERMATOMICOSIS RESPUESTA A TRATAMIENTO



Grafica 3 Respuesta del prurito al tratamiento con Amorolfina y Ketoconazol

## REFERENCIAS

1. Clayton YM. Clinical and mycolocal diagnostic aspects of onychomycosis and dermatomycosis. *Clin Exp Derm* 1992;17 (Suppl 11) 37-40.
2. Evans EGV. Nail dermatophytosis: The nature and scale of the problem. *J Dermatol Treatment* 1990;1 (Suppl2): 47-48.
3. Hay RJ. Treatment of dermatomycoses and onychomycoses -state of the art. *Clin Expe Derm* 1992;17(Suppl 1): 2-5.
4. Polak AM. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Dermatology* 1992;184 (suppl 1): 8-17.
5. Müller J., Polack-Wyss A., Melchinger W. Influence of amorolfine on the morphology of *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Dermatology* 1992;184 (Suppl 1) 8-17.
6. Del Palacio A., López-Gómex S., García-Bravo M., Cutara S., Iglesias-Diez L., Rodríguez-Noriega A. Experience with Amorolfine in the treatment of Dermatomycoses. *Dermatology* 1992;184 (Suppl 1): 25-29.
7. Del Palacio A, Gip L, Bergstraesser M., Zaug M., Dose finding study of amorolfine cream (0.125%, 0.25% and 0.5%) in the treatment of Dermatomycoses. *Clin Expe Derm* 1992;17 (Suppl 1): 50-55.