

11212  
3  
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL OMOCONAZOL CREMA AL 1<sup>o</sup>/o EN EL TRATAMIENTO DE LAS DERMATOFITOSIS DE LAS AREAS INGUINO-CRURALES E INTERDIGITALES DE LOS PIES**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

**P R E S E N T A**

**DRA. LORENA G. ESTRADA AGUILAR**

**ASISOR DE TESIS:  
Q. F. II, ALEXANDRO BONIFAZ**

**JEFE DEL SERVICIO  
DRA. GLADYS LEON**

**PROFESOR DEL CURSO  
DR. AMADO SAUL**



**MEXICO, D. F.**

**FEBRERO DE 1996**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



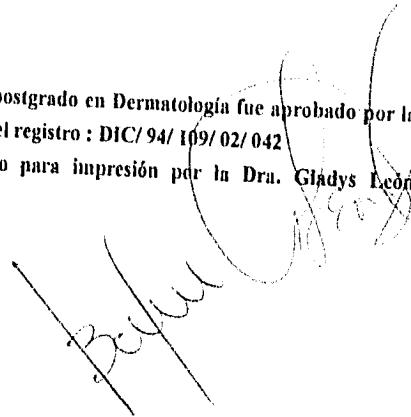
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

Este trabajo de tesis de postgrado en Dermatología fue aprobado por la  
Unidad de Epidemiología Clínica con el registro : DIC/94/109/02/042  
Fue revisado y aceptado para impresión por la Dra. Gladys León  
Dorantes, médico de la citada Unidad.



HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO, S. S. A.  
MAR. 12 1995  
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION  
CIENTIFICA



HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO, S. S. A.  
MAR. 12 1995

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
CIENTIFICAS

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

"La grandeza ni se enseña ni se adquiere;  
es la expresión del espíritu de un hombre  
privilegiado por Dios".

*Ruskin*

A mis maestros:

"La verdadera grandeza es la que no  
necesita la humillación de los demás".

*A. Dumas  
(padre)*

A mis hermanos y amigos:

"No sigas el camino;  
ve por donde no halla vereda y deja una huella".

*Anónimo*

A José Antonio:

"Por sus frutos los conocerás..."

*Nuevo Testamento*

A Elvira:

"Es difícil reemplazar a los verdaderos amigos".

*Séneca*

## INDICE

	<b>Página</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>16</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>16</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>Diseño experimental.....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>Tablas.....</b>	<b>23</b>
<b>Gráficas.....</b>	<b>24</b>
<b>Discusión y conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

Existe un gran número de antifúngicos efectivos para diversos padecimientos de etiología micótica, a pesar de lo cual es necesario contar en nuestro arsenal terapéutico con productos cada vez más variados.

El omoconazol es un nuevo antimicótico del grupo de los imidazoles, cuya actividad *in vitro* e *in vivo* ha demostrado ser equivalente a otros imidazoles de aplicación tópica<sup>96-99</sup>.

Por lo anterior, y debido a que no había sido probado en nuestra población, se decidió realizar un estudio doble ciego, bicéntrico, controlado, con distribución aleatoria de pacientes con tiña inguinal o interdigital de los pies en dos grupos paralelos, uno de ellos recibiendo omoconazol crema al 1% y el otro la crema excipiente. Cada paciente se aplicó el tratamiento una vez diaria por cuatro semanas, efectuándose evaluaciones clínicas y micológicas en las semanas 0, 2, 4 y 6.

Finalizaron el estudio 28 pacientes en total, ninguno con tiña inguinal, obteniéndose curación micológica en el 73.3 % del grupo con principio activo y en el 53.8 % del placebo. Por medio de un análisis de regresión múltiple se comprobó una diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento activo con omoconazol y con placebo.

Nuestro estudio demostró que el omoconazol al 1 % en crema aplicado una vez al día durante 4 semanas es eficaz en la curación de la tiña interdigital de los pies al producir un 73.3% de curación.

## INTRODUCCION

Las dermatofitosis, epidermofitosis o tiñas, son micosis superficiales producidas por hongos queratofilicos que invaden y/o parasitan la epidermis, pelo y uñas. Los agentes causales son especies de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*<sup>1,2</sup>

Son padecimientos ampliamente distribuidos, en lo cual intervienen factores predisponentes tales como clima húmedo y tropical, malos hábitos higiénicos, hacinamiento, uso de calzado cerrado, trastornos que inmunocomprometan al individuo, uso de esteroides, y tal vez, cierta susceptibilidad genética e inmunológica<sup>1,2</sup>.

Las tiñas ocupan uno de los primeros 10 lugares de la consulta dermatológica, y en algunas zonas geográficas de México, uno de los primeros tres. Por lo tanto, aun cuando no representa un serio problema de salud pública, sus altas transmisibilidad, prevalencia e incidencia, las vuelve un padecimiento importante.

En la actualidad se tiene con un gran número de agentes terapéuticos de eficacia, seguridad y costo variable. Para el tratamiento de las dermatofitosis se cuenta con medicamentos sistémicos o tópicos, los primeros indicados en casos de tiñas de la cabeza y uñas, formas crónicas, extensas, recidivantes o profundas, corticoesteroideas o bien que no respondan a la terapia tópica.

En las tiñas de la piel limpia con poca extensión se prefiere el uso de sustancias de aplicación tópica, obteniéndose buenos resultados con bajo costo en la mayoría de ellas. Dentro de este grupo se encuentran los azoles, con intervalos de eficacia y seguridad semejantes, y cuyas ventajas reales entre si radican únicamente en el vehículo y en el número de aplicaciones diarias.

Es por esto que continúa la búsqueda del antimicótico ideal, es decir, de amplio espectro de acción, gran eficacia, excelente seguridad, mínimo tiempo y número de aplicaciones, y bajo costo. El omocouazol es un imidazol de reciente síntesis que busca cumplir con las cualidades antes mencionadas.

## MARCO TEORICO

A principios de siglo no se contaba con agentes antifúngicos específicos o de alta efectividad. Se utilizaban compuestos con espectro de acción inespecífico y con mínima efectividad.

La explosión de los antimicóticos inició en 1944 con el descubrimiento del benzimidazol, primer azólico con actividad antifúngica. A continuación siguió la síntesis y descubrimiento de toda una gama de productos para micosis sistémicas, cutáneas, para administración parenteral, oral o tópica<sup>3</sup>.

Debido a que el presente estudio se efectuó con un producto de administración tópica, nos enfocaremos a la revisión de sustancias semejantes. De este modo, podríamos dividirlos en dos grandes grupos:

A. AGENTES ANTIMICOTICOS TOPICOS INESPECIFICOS.

B. AGENTES ANTIMICOTICOS TOPICOS ESPECIFICOS.

## ANTIMICOTICOS TOPICOS INESPECIFICOS

A través del tiempo se han utilizado diversos productos para el tratamiento de las dermatofitosis conocidos como antimicóticos clásicos o fórmulas galénicas. Antes del advenimiento de los nuevos antimicóticos tópicos, eran los más ampliamente usados. Se caracterizan por producir mejoría o curación por medio de acciones no dirigidas contra el agente causal, por ejemplo, queratólisis, o bien a través de un mecanismo fungistático no determinado<sup>3</sup>.

Dentro de este grupo contamos con los siguientes:

**Ungüento de Whitfield:** combina la acción fungistática del benzoato con la acción queratolítica del salicílico. Contiene dichos productos en una proporción 2:1 (12 - 6 % ó 6 - 3 % ). Como el ácido benzoico es fungistático, la erradicación se produce sólo después de haber desprendido todo el estrato córneo parasitado, por lo que se requiere medicación continua durante semanas o meses<sup>3,4</sup>.

**Tintura o solución de yodo:** se emplea mejor en forma de tintura al 10% debido a que el vehículo alcohólico facilita la difusión y penetración. A pesar del gran



número de antimicóticos el yodo ha sobrevivido gracias a su eficacia, economía y baja toxicidad para los tejidos <sup>2,4</sup>.

Tintura de Castellani: preparada a base de carbol-fuscina, ha sido utilizada en dermatitis seborreica y tiña interdigital. Sin embargo, a pesar de su bajo costo, es inestética y puede ocasionar irritación o toxicidad por el fenol <sup>3</sup>.

Cloruro de aluminio: en solución al 30% es igual de efectivo que la tintura de Castellani y cosméticamente mas aceptable. Sus efectos benéficos dependen principalmente de su capacidad secante, ya que no actúa sobre el microorganismo <sup>5</sup>.

Violeta de genciana: es un colorante de trifenilmetano usado en concentraciones del 0.02 al 1 % para aplicación directa a los tejidos. Tiene capacidad antibacteriana y antifúngica, pero su propiedad colorante es una definitiva desventaja<sup>4</sup>.

Ácidos grasos de cadena corta: las propiedades antifúngicas de estas sustancias fueron preconizadas primero por la industria alimenticia y posteriormente a través de estudios en el sudor. Análisis sistemáticos llevaron a la conclusión de que ácidos grasos con cadenas de uno a once carbonos tenían actividad fungicida <sup>6</sup>.

El más utilizado es el *ácido undecilénico*: generalmente en preparaciones al 5 %, debido a su baja incidencia de irritación; sin embargo, se prefiere emplearlo como profiláctico ya que se cuenta con agentes terapéuticos más efectivos. En combinación con zinc tiene además capacidad astringente <sup>6</sup>.

El *ácido octanoico* o *caprílico* es poco usado debido a que la maceración transitoria que produce facilita la presencia de *Candida*, y es frecuente el ardor en los pacientes. Sin embargo, se reporta una eficacia de hasta el 67 % en casos de tiña interdigital <sup>7</sup>.

El *propionato de sodio* es relativamente débil y posee solamente propiedades fungistáticas, lo que aunado a su precio exagerado lo señalan como una elección irracional para el tratamiento.

## ANTIMICOTICOS TOPICOS ESPECIFICOS

Independientemente de los antifúngicos previamente descritos, se ha creado una serie de compuestos tópicos con diferentes mecanismos de acción y

fórmulas químicas. Estos productos tienen en común su efecto directo y específico contra el agente causal. A continuación los describiremos en base al grupo químico al que pertenecen.

Ciclopirox olamina: es un compuesto sintético derivado de la hidroxipiridona, con estructura química no relacionada con los azoles u otros agentes antimicóticos<sup>8</sup>. Tiene varios modos de acción: interfiere en la captación y acumulación de productos necesarios para la síntesis de la membrana celular, y puede alterar la permeabilidad celular e inhibir la actividad respiratoria<sup>9</sup>. Además tiene acción antiinflamatoria e inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos<sup>10</sup>.

Es tanto fungistático como fungicida, muy activo, con efecto sobre una amplia gama de microorganismos: bacterias Gram positivas y Gram negativas, dermatofitos, levaduras, hongos dimórficos, actinomicetos y otros eumicetos<sup>9</sup>. Se reportan porcentajes de curación de hasta el 96.7 % en tiñas de la piel lampiña y en pitiriasis versicolor<sup>11</sup>. Por su buena penetración en la lámina ungueal se ha usado en concentración al 8 % en forma de barniz<sup>8</sup>.

Haloprogina: es un éter fenólico halogenado sintetizado en 1963<sup>4</sup>. Es fungicida para diversas especies de *Epidernophyton*, *Malassezia*, *Microsporium*, *Trichophyton* y *Candida*<sup>15-18</sup>. Tiene el mismo rango de eficacia que el miconazol al 2%<sup>16</sup>. Se utiliza en crema o solución al 2 % aplicándose 2 veces al día por 2 a 4 semanas. Su uso principal es en la tiña de los pies con un índice de curación de aproximadamente el 80 %. En el tratamiento de la candidiasis cutánea su eficacia es similar a la de la nistatina<sup>4</sup>. Sus posibles efectos secundarios incluyen irritación, prurito, ardor y ocasionalmente dermatitis por contacto<sup>17</sup>.

Clioquinol (iodoclorohidroquinina): es una 8-hidroxiquinolina que en forma tópica tiene propiedades antibacterianas y sobre levaduras<sup>4</sup>. No está bien estudiado su efecto en dermatofitosis, aunque en general se le considera poco efectivo sobre estos trastornos. Se absorbe hasta en un 4 % a través de la piel gracias a su alta liposolubilidad, por lo que debido al riesgo de producir neurotoxicidad, en particular neuropatía mieloóptica subaguda, no se recomienda su administración por largos períodos de tiempo, en áreas extensas o en superficies erosionadas<sup>18</sup>.

Amorolfina: es un derivado de la fenil-propil-morfolina introducido en 1981. No está químicamente relacionada con los azoles o polienos. Se administra en crema al 0.25 y 0.5 %, con una aplicación diaria gracias a que persiste en la piel de 48 a 72 horas. Tiene acción fungicida debido a que inhibe dos enzimas distintas que participan en la síntesis del ergosterol, conduciendo a deprivación del anterior, y

acúmulo del esqualeno, ergosterol y ergostatrienol. Esto resulta en cambios de la permeabilidad y en trastornos metabólicos fúngicos<sup>19</sup>.

Es eficaz contra dermatofitos, levaduras y algunos dematiáceos, así como en pitiriasis versicolor. En un estudio doble ciego en el que se comparó la aplicación diaria de amorolfina crema al 0.5 % con bifonazol crema al 1 % en dermatofitosis no hubieron diferencias significativas en eficacia y seguridad entre ambos grupos<sup>20</sup>. En diversos estudios clínicos se observó que los mejores resultados se observan en tiñas interdigitales de los pies, con respuesta favorable hasta en el 93 % de los casos<sup>21</sup>. Se reportan pobres resultados en onicomicosis, inclusive en forma de barniz, recomendándose su asociación con tratamiento sistémico<sup>22</sup>.

**Polienos:** estos compuestos se caracterizan por contener una región hidrófila ( que incluye un centro de hidrocarburo hidroxilado ) y una secuencia de 4 a 7 uniones dobles conjugadas que es lipofílica<sup>4</sup>. Son más de 80 los polienos existentes; sin embargo, sólo 3 se encuentran disponibles para uso clínico: la nistatina, la anfotericina B y la natamicina. A continuación describiremos cada uno de ellos, enfatizando en su uso tópico.

La *nistatina* es un antibiótico tetraénico derivado del *Streptomyces noursei* y del *S. albidus*. Su mecanismo de acción es a través de la unión a un resto de esterol, principalmente ergosterol, produciendo poros en la membrana celular y aumento de la permeabilidad. Su absorción gastrointestinal es insignificante<sup>4</sup>.

Es fungistático y fungicida con espectro de acción amplio, sobre todo contra hongos levaduriformes y dimórficos; sin embargo, no actúa contra dermatofitos ni levaduras lipofílicas<sup>2</sup>.

Se utiliza para tratar candidiasis gastrointestinal, y en forma tópica en piel<sup>23</sup> y mucosas ; su eficacia es similar a la del clotrimazol<sup>24</sup>. Se presenta en forma de crema, ungüento, talco, gel, suspensión y tabletas vaginales y orales, éstas últimas para candidiasis intestinal. En forma tópica es en general bien tolerada, produciendo en forma ocasional dermatitis por contacto<sup>25</sup>.

La *natamicina* ( *pimaricina* ) es un macrótico pentaénico<sup>4</sup> obtenido del *Streptomyces natalensis*. Tiene el mismo mecanismo de acción que la anfotericina B y la nistatina, con un espectro amplio, especialmente contra *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor* y *Rhizopus*<sup>2</sup>, lo que lo hace especialmente útil en queratitis micóticas y otomicosis<sup>3</sup>. Sin embargo, penetra poco y puede no llegar a las micosis corneales profundas. Se administra en forma de solución al 5%.

La *anfotericina B* fue el primer antimicótico sistémico disponible en el mercado<sup>3</sup>. Se obtiene, junto con la anfotericina A, del *Streptomyces nodosus*, un

actinomiceto del suelo<sup>4</sup>. Se une en forma irreversible al ergosterol de la membrana celular fúngica, produciendo aumento de la permeabilidad y pérdida de los constituyentes intracelulares<sup>26</sup>.

Tiene un amplio espectro de acción y su principal aplicación es en forma intravenosa en el tratamiento de las micosis sistémicas o diseminadas, tales como candidiasis, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, criptococosis, esporotricosis, mucormicosis y aspergilosis. Sin embargo, su toxicidad, especialmente a nivel renal, es una gran limitante en su uso, ya que la función se deteriora en más del 80 % de las personas que la reciben<sup>4</sup>.

En forma tópica se ha utilizado para candidiasis mucocutánea. No tiene actividad significativa contra dermatofitos. En mercados extranjeros se encuentra disponible en crema, loción y ungüento al 3 %<sup>3</sup>.

**Carbanilatos:** son compuestos sintéticos, con varios anillos bencénicos y una molécula de azufre, fungistáticos a bajas concentraciones y fungicidas a altas. Están disponibles en forma comercial como tolciolato y tolnaftato.

El *tolnaftato* fue el primer compuesto químico que demostró su eficacia fungicida aplicado tópicamente. Es un derivado tiocarbamato introducido en 1962<sup>3</sup>. Su mecanismo de acción involucra la inhibición de la escualeno epoxilasa, con acumulación del escualeno dentro de la célula<sup>27,28</sup>.

Tiene buena acción contra dermatofitos, no así contra especies de *Candida* ni hongos dimórficos<sup>29,30</sup>. Se emplea a concentraciones del 1 % en forma de crema, solución o talco. En onicomycosis se ha usado al 2 % combinado con urea al 20% de modo oclusivo<sup>3</sup>.

El *tolciolato*, similar estructuralmente al tolnaftato, tiene un espectro de acción más amplio, actuando no sólo contra dermatofitos, sino contra *Candida sp*, *M. furfur* e infecciones superficiales por *Aspergillus sp*. Se presenta en forma de crema, solución o talco, a concentración del 1 %, aplicándose dos veces al día. Es bien tolerado, produciendo en pocas ocasiones dermatitis por contacto<sup>3</sup>.

**Allamínas:** son una nueva clase de medicamentos antimicóticos sintetizados accidentalmente en 1974, que inhiben la síntesis del ergosterol a nivel de la escualeno epoxidasa. Deben su nombre a la presencia en su estructura molecular de una función alilamina terciaria, es decir, un átomo de nitrógeno con un doble enlace vecino<sup>31</sup>. Dos agentes han sido estudiados clínicamente: la naftifina, el miembro original de esta clase, y su análogo la terbinafina. La primera tiene solamente actividad tópica, mientras que la segunda tiene tanto tópica como sistémica.

La *terbinafina* inhibe en forma específica y selectiva a la epoxidasa del escualeno, es decir, dos pasos antes del sitio de acción de los azoles. La disminución de la biosíntesis del ergosterol interfiere con la integridad y crecimiento de la pared fúngica, mientras que la acumulación del escualeno tiene efecto fungicida<sup>32</sup>. A diferencia de los azoles, no interactúa con el citocromo P-450, y por lo tanto no inhiben la síntesis de prostaglandinas ni la esteroidogénesis<sup>19</sup>.

Su farmacocinética es favorable para el uso dermatológico, tiene una vida media de 17 horas y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas sin saturarlas. Es altamente lipofílica y queratofílica, concentrándose en tejido adiposo, sebo, estrato córneo, uñas y pelo<sup>32,33</sup>. Con dosis de 250 mg diarios vía oral, sus niveles en estrato córneo alcanzan los plasmáticos en dos días, y después de 12 son 75 veces más altos, muy por encima de la concentración mínima inhibitoria para los dermatofitos. Niveles todavía mayores se encuentran en el sebo. De este modo, parece ser que son dos las vías más importantes para su distribución: por difusión a través de la dermis y epidermis, y transporte en el sebo<sup>34,36</sup>.

Efectos adversos con el tratamiento sistémico se observan del 10.4 al 11.5 % de los pacientes, principalmente gastrointestinales, cutáneos o inespecíficos; con la administración tópica se reportan eritema, ardor e irritación en el 2 %<sup>32</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la *terbinafina*, administrada ya sea oralmente (250 - 500 mg / día) o en forma de crema al 1 % (dos veces al día), es efectiva en el tratamiento de las dermatofitosis, produciendo cura micológica y clínica en aproximadamente el 90 y 80 % de los casos, respectivamente, con tiñas del cuerpo y de los pies<sup>37-46</sup>. En forma tópica ha demostrado ser igual de efectiva que otros antifúngicos para tiñas del cuerpo y crural, candidiasis y pitiriasis versicolor, excepto en tiña de los pies en donde es superior al clotrimazol<sup>47</sup>. Se han observado muy buenos resultados en el manejo de las onicomicosis<sup>48</sup>. En el caso de la candidiasis mucocutánea los reportes son de cura clínica y micológica en el 20 al 70 % de los casos por vía sistémica, y del 75 al 85 % en forma tópica. Por la misma vía es útil en el tratamiento de la Pitiriasis versicolor<sup>37,43</sup>.

La *naftifina* en forma tópica en crema al 1 % es también efectiva en el tratamiento de las dermatomicosis, además de tener efecto antiinflamatorio y antibiótico. *In vitro* ha demostrado ser fungicida contra los tres géneros de dermatofitos y diversas especies de *Candida*<sup>49</sup>. Su actividad antimicótica *in vivo* ha sido estudiada principalmente ante dermatofitos, no encontrando diferencia significativa al compararla con econazol al 1 %<sup>50-51</sup>. En el tratamiento de la

tiña de los pies es más eficaz que la combinación de clotrimazol/dipropionato de betametasona <sup>54</sup>. En la misma entidad, se ha observado en diversos estudios que es significativamente mejor que el clotrimazol e igual de efectivo que el bifonazol <sup>53</sup>. Sus efectos secundarios son similares a los de la terbinafina tópica <sup>54</sup>.

Nikkomicinas y Equinocandinas : son antimicóticos de amplio espectro que se encuentran aún en investigación. Las primeras se han utilizado principalmente en la agricultura. Las segundas prometen mucho como agentes efectivos contra el género *Candida* debido a que inhiben la síntesis del 1,3-B-glucano, un componente crucial de su pared celular <sup>55</sup>.

Azoles: es una gran familia de antimicóticos que tienen en común un anillo azólico de cinco miembros. Está constituida por dos grupos: el grupo Imidazol que se caracteriza por contener dos átomos de nitrógeno en el anillo, y el grupo Triazol que tiene tres nitrógenos en su estructura <sup>19</sup>. El primer azólico descubierto fue el benzimidazol en 1944; pero fue el clornidazol el primero en ser introducido para uso clínico. El clotrimazol y el miconazol fueron presentados en 1969, seguidos por el econazol. El ketoconazol, considerado como el estándar, se descubrió en 1977. En la década de los 80's aparecieron los triazoles ( fluconazol e itraconazol ) <sup>3</sup>. Describiremos a continuación a los integrantes de los imidazoles, ya que éstos tienen actividad por vía tópica y parenteral, no así los triazoles que son de administración únicamente sistémica.

El *ketoconazol* es un fungistático de amplio espectro disponible para uso tópico y sistémico. Bloquea la síntesis del ergosterol a varios niveles, por medio de su unión a enzimas dependientes del citocromo P-450, inhibiendo la hidroxilación y desmetilación de los intermediarios alfa-metilesterol. Su mayor efecto es disminuyendo la síntesis del ergosterol de la membrana celular, lo que aunado a la acumulación de los intermediarios lleva a la inestabilidad de la membrana y muerte celular <sup>56</sup>. También interactúa con el sistema enzimático citocromo P-450 de los mamíferos, principalmente en glándula suprarrenal, testículo, ovario, riñón e hígado <sup>3</sup>.

Su absorción gástrica es buena, excepto en casos de hipo o acloridia. Se distribuye ampliamente en el organismo, pero con poca penetración en líquido cerebroespinal. La vida media es dosis dependiente, y permite la administración una sola vez al día. Es metabolizado en el hígado, y posteriormente sus metabolitos ( sin actividad antifúngica ) son excretados principalmente por bilis; por lo tanto, no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal <sup>57</sup>.

El *ketoconazol* potencia el efecto de la warfarina, tiene efecto disulfiram y puede disminuir la absorción de la rifampicina. Por el contrario, la rifampicina y la isoniazida pueden disminuir sus niveles séricos. Al incrementar los niveles séricos de la ciclosporina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. El metabolismo disminuido de la terfenadina en presencia del *ketoconazol* ha llevado, en algunos casos, a arritmias cardíacas<sup>56</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales en el 5 % y prurito en el 2 % de los casos. Se han reportado casos de ginecomastia. En el 10 % de los pacientes se encuentra elevación transitoria de las enzimas hepáticas, pero existen reportes de daño hepático importante, en la mayoría de los casos reversible al discontinuar el medicamento<sup>57-60</sup>.

El *ketoconazol* es fungistático, demostrando un amplio rango de actividad *in vitro*, cualitativamente similar al miconazol pero cuantitativamente menos activo que otros imidazoles. Su espectro de acción incluye dermatofitos, hongos levaduriformes y dimórficos, entre otros<sup>57</sup>.

Se utiliza para el tratamiento de tiñas superficiales severas (200 a 400 mg/día por 2 a 8 semanas), onicomycosis (4 a 18 meses), pitiriasis versicolor (200 mg/día por 5 a 35 días o 400 mg semanales), candidiasis mucocutánea crónica y dermatitis seborreica<sup>3,31,61</sup>. No se recomienda en micosis sistémicas que pongan en peligro la vida o con participación meníngea. Diversos estudios concluyen que no existe diferencia importante entre *ketoconazol* y griseofulvina en los índices de curación de las tiñas superficiales y onicomycosis<sup>62-64</sup>; por lo tanto, antes del advenimiento de los nuevos antimicóticos sistémicos, la griseofulvina continuaba siendo la primera elección en el tratamiento de las dermatofitosis que requieran manejo sistémico<sup>62</sup>.

También se encuentra disponible en crema al 2 % (dos aplicaciones diarias) para terapia tópica de la candidiasis cutánea y dermatofitosis. Para la dermatitis seborreica se utiliza en forma de crema o champú con buena respuesta.

El *clotrimazol* es un derivado tritilimidazol de amplio espectro con acción *in vitro* contra diversas especies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y dermatofitos, casi todos los cuales requieren concentraciones mínimas inhibitorias por debajo de los 2 microg/ml. Sin embargo, por vía sistémica induce en pocos días el sistema microsomal hepático acelerando su degradación, lo que disminuye sus niveles plasmáticos haciéndolos insuficientes para producir una actividad fungistática o fungicida<sup>65</sup>.

Para uso clínico sólo se encuentra en forma de crema al 1%, para aplicación dos veces diarias. En diversos estudios se ha observado que su eficacia en el tratamiento de las tiñas de los pies y del cuerpo va del 62 al 85 %; en pitiriasis versicolor el 88.2 %; en eritrasma y candidiasis mucocutánea el 100 %. Así mismo se ha observado que es igual de eficaz que la nistatina para el manejo de la candidiasis, y mejor que la haloprogina y menos que la terbinafina en el caso de tiñas del cuerpo y de los pies <sup>4,13,46</sup>.

El *miconazol* tiene un modo de acción similar a los otros imidazoles. Es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal. Se distribuye ampliamente en el organismo excepto en orina y SNC. Se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón como metabolitos inactivos <sup>4</sup>. Debido a que es poco soluble en agua, para su administración intravenosa debe disolverse en cremafor, lo cual puede ser la causa de su toxicidad. Sus principales efectos adversos son a nivel gastrointestinal, fiebre, prurito, flebitis, exantemas y convulsiones <sup>3</sup>.

Por lo anterior no se encuentra disponible para administración oral o parenteral, encontrándose únicamente en forma de crema al 2% para aplicación tópica dos veces al día. La droga penetra fácilmente el estrato córneo y permanece allí más de 4 días después de su aplicación. Raramente produce irritación, ardor, eritema o dermatitis por contacto <sup>4,68</sup>.

Tiene un amplio espectro antifúngico; es fungicida *in vitro* para varias especies de dermatofitos, hongos levaduriformes, dematiáceos y dimórficos; *C. albicans* y *C. immitis* son moderadamente sensibles <sup>68</sup>. El índice de curación en el caso de tiñas de los pies y del cuerpo es de aproximadamente el 90 %. La candidiasis vulvovaginal responde en el 85 al 90 % de los casos <sup>3</sup>.

El *bifonazol* es un antimicótico tópico del grupo de los imidazoles, sintetizado por Bayer en 1980. Tiene doble mecanismo de acción al inhibir de forma secuencial, primero, directamente la enzima reguladora hidroximetilglutaril-CoA reductasa, y en segundo lugar la enzima citocromo P-450 dependiente de la desmetilación del estero <sup>68</sup>. Este compuesto es retenido por largos periodos de tiempo en la piel, hasta 50 a 60 horas; basado en esto se recomienda su aplicación una sola vez diaria, lo cual representa una evidente ventaja en relación a los otros antimicóticos tópicos que requieren aplicaciones cada 12 hs <sup>20</sup>.

Se ha demostrado amplio rango de actividad *in vitro* e *in vivo* contra diversos hongos: dermatofitos, dimórficos, dematiáceos, levaduriformes, mohos, entre otros microorganismos <sup>70,71</sup>. En diversos estudios clínicos se observa una buena efectividad, con porcentajes de curación entre el 73 y el 100 % en tiñas del



cuerpo, crural y de los pies. En comparación con otros antimicóticos se refiere igual de eficaz que la amorolfina tópica y mejor que el miconazol crema al 2% <sup>20,72-74</sup>. Para la onicomiasis se recomienda en combinación con urea al 40 % en forma oclusiva, con curación del 46 al 80 % <sup>75,76</sup>.

Los efectos adversos son poco frecuentes, principalmente irritación, eritema y prurito; ocasionalmente se ha reportado dermatitis por contacto <sup>20,72-74</sup>. Se comercializa en forma de crema al 1 % y en combinación con urea al 40 %.

El *feniconazol*, un derivado imidazol, es un antimicótico de amplio espectro con actividad *in vitro* e *in vivo* contra bacterias Gram positivas, dermatofitos, *Candida*, hongos dimórficos y *Aspergillus*. Se ha demostrado que tiene acción tanto fungicida como fungistática <sup>3</sup>.

En un estudio doble ciego realizado en 21 pacientes con diagnóstico de dermatofitosis, candidiasis o pitiriasis versicolor se comparó al *feniconazol* con el clotrimazol, obteniéndose curación definitiva en 86 % de los pacientes tratados con el primero, y 62 % con el segundo; no se reportó ningún efecto adverso. Sin embargo, los autores no detallan con qué agentes causales se presentó cura y con cuáles el fallo terapéutico <sup>77</sup>.

Ha sido también comparado con el econazol al 1 % en un estudio doble ciego en 52 pacientes con las mismas entidades que en el antes referido. Los autores reportan cura definitiva en el 54.16 % del grupo con econazole y 85.7 % en el grupo con *feniconazol*, con más rápida mejoría clínica en el segundo; no refieren efectos colaterales. Desgraciadamente este estudio adolece de lo mismo que el primero por lo que no podemos hablar de su eficacia en base a agente causal <sup>78</sup>.

Se encuentra disponible en forma de crema al 2 % para aplicación tópica dos veces al día por un mínimo de 4 semanas.

El *econazol*, un nuevo derivado imidazol de uso tópico, se reporta como activo contra diversos dermatofitos, en candidiasis cutánea y vaginal, y en pitiriasis versicolor, así como contra algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas <sup>3,79</sup>.

En un estudio en el que se aplicó *econazol* al 1 % a pacientes con candidiasis del área del pañal presentó una eficacia del 100 %, mientras que en tiñas superficiales fue del 66.6 %. Sin embargo, dicho estudio fue realizado en forma no comparativa, con pocos pacientes, con aplicación del producto por el tiempo necesario para alcanzar mejoría <sup>80</sup>.

Otros autores reportan una eficacia del 54,16 al 80 %, similar a la naftifina y menor que el fenticonazol. Los efectos colaterales son importantes, con 12,9 % de éstos, caracterizados por eritema, sensación de ardor o prurito principalmente, pero con dos reportes de dermatitis aguda ( no efectuándose pruebas al parche )<sup>52,78</sup>.

Su presentación es en forma de crema al 1 % , recomendándose su aplicación 2 veces diarias por espacio de 2 a 6 semanas.

El *nitrate de sulconazol* es otro derivado imidazol, activo contra dermatofitos, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor. No tiene buena acción en candidiasis vaginal<sup>3,79</sup>.

En tiñas superficiales producidas por *T. rubrum* y *E. floccosum* se ha observado una eficacia del 100 %, similar al clotrimazol, sin reportarse efectos colaterales; en dicho estudio se comprueba su utilidad tanto en una como en dos aplicaciones diarias<sup>82</sup>. Arenas y Casavantes observaron mejoría clínico-micológica en 94,9% de los pacientes con tiña de los pies tratados con *sulconazol*, y dermatitis por contacto en el 2,5 %<sup>81</sup>.

En candidiasis cutánea se ha mostrado eficaz en el 100 % de los casos, en comparación con el miconazol en el 88 %. El 30 % de los pacientes tratados con *sulconazol* refirieron ardor y/o prurito<sup>81</sup>. Se comercializa para uso clínico en forma de *nitrate de sulconazol* al 1% en crema para aplicación una o dos veces diarias.

El *isoconazol* es un imidazol con un espectro de acción muy similar al de los ya descritos. Se refiere una pobre acción contra hongos levaduriformes. Su empleo es en forma tópica en crema y spray al 1 %, con dos aplicaciones al día<sup>3,84</sup>.

El *butoconazol* es útil únicamente en candidiasis, con efectividad semejante al clotrimazol. Se reportan pocos efectos adversos, similares a los otros imidazoles tópicos. Se encuentra como crema y supositorios vaginales al 2%<sup>85,86</sup>.

El *terconazol* tiene un estrecho margen de acción, limitándose a dermatofitos y *Candida sp*<sup>87</sup>. No tiene efecto en pitiriasis versicolor. Parece ser más efectivo que los otros imidazoles en candidiasis, tanto cutánea como vaginal<sup>88</sup>. Existen reportes de un síndrome "tipo influenza" después del uso del *terconazol* en supositorios. Se comercializa en forma de supositorios vaginales<sup>3,89</sup>.

El *oxiconazol* es un imidazol activo contra diversos dermatofitos, en candidiasis cutánea y vaginal, eritrasma y contra algunas bacterias Gram positivas. Se encuentra disponible como crema al 1% <sup>3,90</sup>.

El *tioconazol* es otro agente antimicótico, imidazólico, y por lo tanto relacionado estructuralmente con los demás productos de este grupo. Estudios *in vitro* han mostrado su actividad contra una gran variedad de hongos (principalmente dermatofitos y levaduras), así como contra algunas especies de *Chlamydia*, *Trichomona* y bacterias Gram positivas. Para la mayoría de los organismos antes mencionados su concentración mínima inhibitoria fué 2 a 4 veces menor que la del miconazol. *In vivo* se ha confirmado lo anterior, así como su mayor actividad fungicida contra varias especies de *Candida*, en comparación con clotrimazol, econazol, ketoconazol y miconazol <sup>91</sup>.

En varios estudios realizados en pacientes con tiñas superficiales o candidiasis cutánea, aplicándose en forma tópica al 1 o 2 %, se observaron curaciones clínico-micológicas en el 60 al 94.1 % de los pacientes. Sin embargo, el análisis de la respuesta en base al agente causal no demuestra una diferencia consistente con otros imidazoles. También se comprobó que la aplicación una vez diaria es igual de efectiva que la aplicación dos veces al día <sup>91-94</sup>.

Para onicomiosis se ha empleado en forma de solución al 28% como adyuvante al tratamiento con griseofulvina, con remisión clínica en el 22 % de los pacientes <sup>3</sup>.

La aplicación tópica del *tioconazol* ha sido bien tolerada en la mayoría de los pacientes, con una incidencia de efectos adversos similar a la de otros imidazoles. Se presenta en forma de crema, ungüento o supositorios vaginales al 1 o 2%.

El *croconazol*, *valconazol*, *vibunazol*, *alteconazol* y *aliconazol* son imidazoles de reciente síntesis que se encuentran aún en fase experimental.

El *omoconazol* es un nuevo antimicótico del grupo al que nos hemos estado refiriendo, con el siguiente nombre químico: Z 1 ( 2,4-diclorofenil ) -1-2 (4-clorofenoxi) - etoxi-2- ( 1-imidazol ) propenitrato <sup>95</sup>

Se ha demostrado que su actividad *in vitro* contra una gran variedad de hongos patógenos es semejante a la del clotrimazol, tioconazol, miconazol, econazol e isoconazol, y es considerablemente mayor que el ketoconazol <sup>96</sup>.

Mosse y col. encontraron que el *omoconazol* no induce ningún nivel de resistencia significativa en levaduras después de la exposición repetida a dosis por debajo de la mínima inhibitoria. Los mismos observaron en cerdos de

Guinea inoculados con *T. mentagrophytes* una eficacia semejante entre el *omocanazol*, econazol y clotrimazol, y que no existe diferencia en la efectividad del *omocanazol* al 1% si se administra una o dos veces diarias <sup>97</sup>.

En un estudio doble ciego, el cual se comparó al *omocanazol* con su vehículo en el tratamiento de la pitiriasis versicolor (*M. furfur*), se halló cura micológica del 86 % en el grupo con principio activo y del 31 % con placebo <sup>98</sup>.

Meynadier y col. efectuaron un estudio multicéntrico (34 centros), aleatorio y comparativo con dos grupos paralelos de un total de 351 pacientes con diagnóstico de tiña superficial o candidiasis. A un grupo se le aplicó *omocanazol* crema al 1 % y al otro econazol crema al 1 %, dos veces al día durante 1 semana en caso de candidiasis mucosa, y por 3 semanas en caso de tiña superficial o candidiasis cutánea. Se realizaron valoraciones clínicas y micológicas al finalizar el tratamiento y dos semanas después. En el grupo de *omocanazol* se observó cura micológica en el 82,9% y mejoría clínica en el 89,3 % al concluir el estudio. El 75 % de los casos de candidiasis presentaron cura micológica. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos. La tolerancia fue satisfactoria para ambos medicamentos <sup>99</sup>.

Actualmente se comercializa en el extranjero en forma de crema al 1 %. En nuestro país no se cuenta con estudios micológicos ni clínicos.

## OBJETIVOS

Determinar la eficacia del omoconazol crema al 1 % en el tratamiento de las tiñas de las áreas inguino-crurales e interdigitales de los pies.

Conocer los efectos secundarios del uso del omoconazol crema al 1 % en el tratamiento de las tiñas de las áreas inguino-crurales e interdigitales de los pies.

## HIPOTESIS

H0: El omoconazol crema al 1 % aplicado una vez al día durante 4 semanas es menos eficaz que el placebo en el tratamiento de las tiñas de las áreas inguino-crurales e interdigitales de los pies.

H1: El omoconazol crema al 1 % aplicado una vez al día durante 4 semanas es más eficaz que el placebo en el tratamiento de las tiñas de las áreas inguino-crurales e interdigitales de los pies.

## JUSTIFICACION

El omoconazol es un antimicótico de reciente síntesis perteneciente a la familia de los imidazoles. Existen pocos estudios *in vivo*, de los cuales pocos son en seres humanos y en tiñas, y hasta el momento ninguno se ha realizado en población latinoamericana.

De este modo, debido al desconocimiento de su eficacia y seguridad en el tratamiento de las tiñas en la población mexicana, se decidió efectuar el presente estudio para poder determinar el lugar exacto que deberá ocupar en nuestro arsenal terapéutico.

## MATERIAL Y METODOS

Se trató de un estudio bicéntrico, clínico terapéutico-secuencial, doble ciego, comparado con placebo. En nuestro centro se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y micológico de dermatofitosis de las áreas inguino-crural e interdigital de los pies, vistos en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, SS, entre Junio y Agosto de 1994.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

### Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 14 años con dermatofitosis en las áreas inguino-crural o interdigital de los pies, confirmada mediante examen directo y cultivo.
2. Pacientes que firmaron la hoja de consentimiento después de haber recibido la debida información sobre la naturaleza y objetivos del estudio, y características del omoconazol.

### Criterios de exclusión:

1. Mujeres embarazadas, en lactancia o que no estuvieran utilizando un método anticonceptivo confiable.
2. Pacientes que hubieran recibido tratamiento antimicótico tópico en las 2 semanas previas al estudio.
3. Pacientes que hubieran recibido radioterapia o tratamiento antimicótico sistémico en las 4 semanas previas.
4. Pacientes que hubieran recibido un tratamiento capaz de inducir una modificación en el sistema inmune ( inmunosupresores, corticoesteroides ).
5. Pacientes con hipersensibilidad conocida a los imidazoles.
6. Pacientes con enfermedad sistémica que pudiese interferir con los resultados del estudio (enfermedad hematológica, SIDA).

### Criterios de eliminación:

1. Mujeres que se embarazacen durante el período de tratamiento.
2. Pacientes que experimentasen un efecto secundario que pusiera en peligro la vida.
3. Pacientes que interrumpiesen el estudio por decisión propia, o por un inadecuado seguimiento del mismo.

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

### VARIABLES DE EFICACIA

**Variable principal:** porcentaje de curación clínica y micológica.

**Variables secundarias:**

- A. Evaluación clínica: se evaluaron cinco criterios clínicos ( eritema, descamación, supuración, fisuras y prurito ) en el sitio de prueba seleccionado, conforme a una escala de 4 puntos ( 0= ausente, 1= leve, 2= moderado, 3= severo ).
- B. Evaluación micológica: se evaluaron el examen directo y el cultivo del sitio de prueba seleccionado conforme a una escala de 2 puntos ( 0= negativo, 1= positivo ).

### VARIABLES DE SEGURIDAD

**Variable principal:** incidencia y severidad de los eventos médicos atribuibles al producto, ocurridos durante el estudio.

**Variables secundarias:**

- A. Incidencia: número de casos.
- B. Evento médico: valorado en una escala cualitativa como leve ( tolerado sin problemas ), moderado (interfiere con las actividades cotidianas ) y severo ( pone en peligro la vida u ocasiona incapacidad física permanente ).

### VARIABLES DEMOGRAFICAS

- A. Edad
- B. Sexo

## DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio consistió en una comparación doble ciego, controlada, con distribución aleatoria de pacientes en dos grupos paralelos.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de dermatofitosis de las áreas inguino-crural o interdigital de los pies, comprobado mediante examen directo y cultivo de la región. Cada uno fue asignado aleatoriamente para recibir el tratamiento con omoconazol crema al 1% o la crema del vehículo.

El producto se aplicó en forma tópica en las áreas afectadas, una vez al día, por espacio de cuatro semanas consecutivas, suspendiéndolo durante las dos siguientes para hacer un total de seis semanas.

Se realizaron evaluaciones clínicas y micológicas en las semanas inicial, segunda, cuarta y sexta.



## RESULTADOS

### 1. DESCRIPCION DE DATOS.

#### 1.1. Sujetos.

Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico clínico y micológica de dermatofitosis vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, SS, en el período comprendido entre el 10 de Mayo y el 30 de Junio de 1994. De estos pacientes sólo fueron evaluables 28 puesto que 4 pacientes del grupo placebo se perdieron al seguimiento. Todos los pacientes asignados al grupo de omoconazol terminaron sus evaluaciones. Del grupo evaluable, 15 pacientes fueron tratados con omoconazol y 13 con placebo.

#### 1.2. Parámetros basales y demográficos.

El grupo de omoconazol lo constituyeron 13 mujeres y 2 hombres con una edad promedio de 36 (22-59) años, y el grupo de placebo, 9 mujeres y 4 hombres con edad promedio de 34.8 (16-60) años. (Tabla 1)

Ningún sujeto se encontraba afectado en las áreas inguino-crurales. A todos se les tomó muestra del área afectada resultando positivos el examen directo y el cultivo. En la mayoría de los casos el agente causal fue *Trichophyton rubrum*, 13 casos (86.6 %) del grupo de omoconazol y 12 (92.3 %) del placebo. Únicamente en 3 casos se aisló *Microsporum canis*, 2 en el grupo de omoconazol y 1 en el de placebo. (Tabla 1). En cuatro se observó tiña de las uñas de los pies, comprobada mediante estudio micológico.

### 2. RESULTADOS DE EFICACIA.

#### 2.1 Análisis de eficacia.

##### Parámetros clínicos.

Al finalizar el período de tratamiento, es decir, a la cuarta semana, 9 pacientes ( 56.2 % ) del grupo con omoconazol presentaron curación clínica y micológica, y 5 ( 41.6 % ) en el grupo control.

En cuanto al puntaje de los síntomas clínicos, no hubo diferencia basal entre grupos de tratamiento (  $p=0.0553$ , prueba de Kruskal ). Los puntajes a la sexta semana sí difieren significativamente (  $p=0.0105$ , prueba de Kruskal ) favoreciendo al grupo con omoconazol al 1 % ( Figura 1 ).

Para ajustar por un potencial desbalance en el puntaje basal, se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar el efecto de tratamiento sobre el puntaje a las seis semanas, ajustando por el puntaje basal. En este caso, el efecto de tratamiento es estadísticamente significativo ( $p=0,002$ ).

En el grupo con omoconazol se observó una reducción del puntaje total de signos y síntomas del 79 % comparado con el grupo placebo en el cual ésta fue del 57.2 %. Por otro lado tomando en cuenta estos aspectos clínicos se obtuvo curación (puntaje final de 0) en 7 (46.6 %) del grupo de omoconazol y 3 (23 %) del grupo placebo; mejoría (reducción del puntaje inicial) en 8 (53.4 %) del grupo de omoconazol y 8 (61.6 %) del grupo placebo. Sólo en el grupo placebo se tuvieron un sujeto (7.7 %) igual y otro peor (7.7%). (Tabla 2)

**Parámetros micológicos.**

Con respecto a la eficacia global al final del periodo de seguimiento ( 6 semanas ) para todos los 28 sujetos evaluables, se reportaron exámenes directos positivos en 46.2 % ( 6 de 13 pacientes ) de los sujetos en el grupo placebo contra 26.7% ( 4 de 15 ) en el grupo que recibió el principio activo. No se alcanzó significancia estadística ( $p=0.2491$ , prueba exacta de Fisher;  $p=0.4314$ , prueba de  $X^2$ ) (Figura 2).

En relación a los cultivos, se obtuvieron resultados positivos similares: 46.2% vs 26.7% ( $p=0.2491$ , prueba exacta de Fisher;  $p=0.4314$ , prueba de  $X^2$ ) (Figura 3).

Se realizaron análisis de eficacia para estas tres variables ( examen directo, cultivo y puntaje ) para las evaluaciones intermedias, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas, aunque hay una tendencia a encontrar mejorías en el grupo de tratamiento activo.

No fue posible determinar la eficacia del medicamento en relación al agente causal debido al número pequeño de pacientes incluidos.

### **3. RESULTADOS DE SEGURIDAD.**

#### **3.1. Número de sujetos.**

El 6.25 % ( 2 de 32 ) de los pacientes presentaron efectos adversos. Respecto a la seguridad en la sexta semana, fecha de terminación del estudio, se reportó, tanto en el grupo de omoconazol al 1 % como en el grupo de placebo, que todos los sujetos presentaron buena seguridad local.

### 3.2. Evaluación de los efectos adversos.

Se presentó ardor en dos pacientes, evaluándose como efecto adverso leve, no se tomó medida alguna, se resolvieron sin tratamiento y se consideró que podrían estar relacionados con el vehículo empleado. Durante el estudio no se descubrió el código del paciente; uno correspondió al grupo de tratamiento y otro al placebo.

TABLA 1. PARAMETROS BASALES Y DEMOGRAFICOS.

GRUPO	Omoconazol n = 15	Placebo n = 13
SEXO:		
Femenino	13	9
Masculino	2	4
EDAD:		
Promedio (años)	36	34.8
Rango	22 - 59	16 - 60
D. E.	10.86	14.59
AGENTE ETIOLOGICO:		
T. rubrum	13 (86.5 %)	12 (92.4 %)
M. canis	2 (13.5 %)	1 (7.6 %)

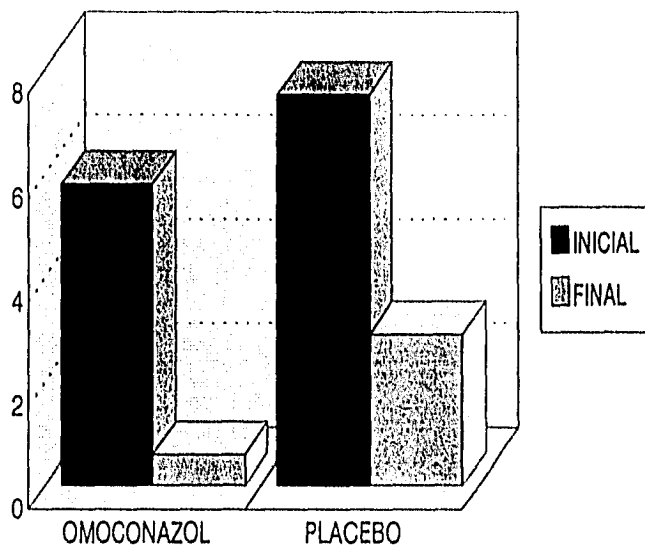
TABLA 2. PARAMETROS CLINICOS.

PARAMETRO	Grupo con Omoconazol		Grupo con Placebo	
	n	%	n	%
CURACION	7	46.6	3	23.0
MEJORIA	8	53.6	8	61.6
IGUAL	0	00.0	1	7.7
PEOR	0	00.0	1	7.7
TOTALES	15	100.0	13	100.0

# OMOCONAZOL vs PLACEBO

EFICACIA ( SCORE )

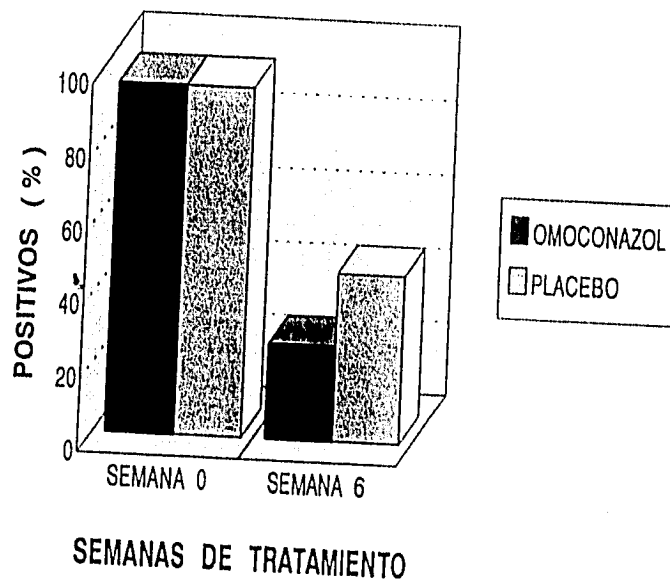
FIGURA 1



# OMOCONAZOL vs PLACEBO

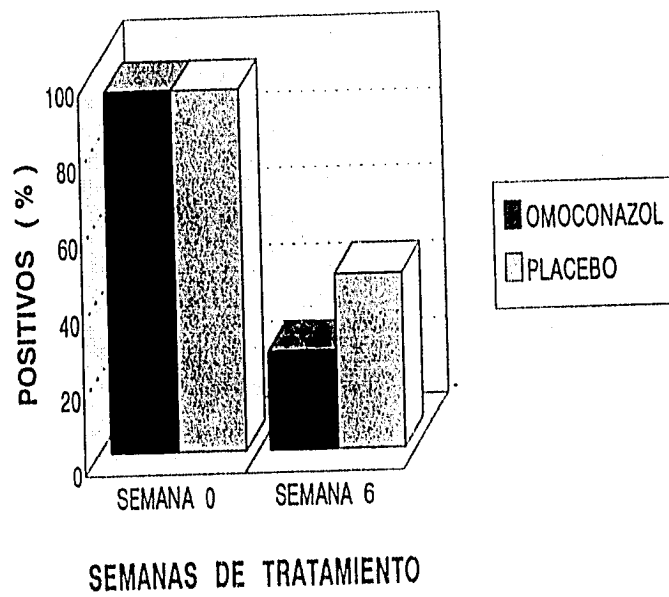
EXAMENES DIRECTOS (AMBOS GRUPOS)

FIGURA 2



# OMOCONAZOL vs PLACEBO

CULTIVOS (AMBOS GRUPOS)  
FIGURA 3



## DISCUSION

Debido al número de sujetos en estudio no se observó significancia estadística en los resultados de los exámenes directos, cultivos, evaluación de signos y síntomas clínicos con respecto al tratamiento, y en la eficacia global. Por lo anterior fue necesario efectuar un análisis de regresión múltiple para poder evaluar el efecto del tratamiento sobre las manifestaciones clínicas; de este modo, el efecto fue significativo. Lo anterior se debió a que estos resultados corresponden a la primera parte de un estudio bicéntrico. Sin embargo, saliéndonos del ámbito puramente estadístico, podemos decir que hubo una tendencia a encontrar mejorías en el grupo de tratamiento activo.

## CONCLUSIONES

1. El omoconazol en crema al 1 % en aplicación diaria durante 4 semanas produjo una reducción del 79 % en los signos y síntomas clínicos en los casos tratados de tiña interdigital de los pies en comparación con la crema placebo que lo hizo en un 57.2%.
2. La curación micológica con el omoconazol se obtuvo en 73.3% de los casos en comparación con el 53.8% con el placebo.
3. No se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados clínicos y micológicos quizás por un tamaño de muestra insuficiente.
- 4.- Sólo se observaron dos eventos adversos, que fueron ardor local leve que no ameritó la suspensión del tratamiento. Este efecto pudiera atribuirse al vehículo puesto que se observó en un sujeto de cada grupo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 1a ed. Edit. McGraw-Hill. México 1987: 379-382
2. Bouifaz A. Micología Médica Básica. 1a ed. Edit. Méndez Cervantes. México 1991: 31-90
3. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part 1. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 677-698
4. Harvey SC. Antisépticos y desinfectantes; fungicidas; ectoparasiticidas. In Goodman AG, Goodman LS, Gilman A. México: Panamericana S.A., 1982: 957-969
5. Leyden JJ, Kligman AM. Aluminum chloride in the treatment of symptomatic athlete's foot. Arch Dermatol 1975; 111:1004-10
6. Lyddon FE, Gundersen K, Maibach HI. Short chain fatty acids in the treatment of dermatophytoses. Int J Dermatol 1980; 19:24-8
7. Beristain Castro E. Estudio doble ciego con ácido octanoico al 4% y placebo. Tratamiento de tiña de los pies. Tesis de postgrado en Dermatología. Centro Dermatológico Pascua 1984.
8. Arenas R. Las onicomycosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. Gaceta Médica de México 1990; 126: 84-9
9. Abrams BB, Hanel H, Hoehler T. Ciclopirox olamine: a hydroxypyridone antifungal agent. Clin Dermatol 1991; 9:471-7
10. Lassus A, Nolting KS, Savopoulos C. Comparison of ciclopirox olamine 1% cream with ciclopirox 1% - hydrocortisone acetate 1% cream in the treatment of inflamed superficial mycoses. Clin Ther 1988; 10:594-9
11. Lecha CV, Martínez TC. Experiencia en el tratamiento de las micosis cutáneas con ciclopirox olamina. Med Cut ILA 1989; XVII:35-8
12. Katz R, Chan B. Haloprogin therapy for dermatophyte infections. Arch Dermatol 1972; 106: 837-8
13. Vandersari JV, Sheppard RH. Clotrimazole vs. haloprogin treatment of *tinea cruris*. Arch Dermatol 1977; 113:1233-5
14. Hermann HW. Clinical efficacy studies of haloprogin, a new topical antimicrobial agent. Arch Dermatol 1972; 106:839-42
15. Montes LF, Hermann HW. Topical use of haloprogin for candidiasis. Arch Dermatol 1973; 107:773

## BIBLIOGRAFIA

1. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 1a ed. Edit. McGraw-Hill. México 1987: 379-382
2. Bonifaz A. Micología Médica Básica. 1a ed. Edit. Méndez Cervantes. México 1991: 31-90
3. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part I. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 677-698
4. Harvey SC. Antisépticos y desinfectantes; fungicidas; ectoparasiticidas. In Goodman AG, Goodman LS, Gilman A. México: Panamericana S.A., 1982: 957-969
5. Leyden JJ, Kligman AM. Aluminum chloride in the treatment of symptomatic athlete's foot. Arch Dermatol 1975; 111:1004-10
6. Lyddon FE, Gundersen K, Maibach HL. Short chain fatty acids in the treatment of dermatophytoses. Int J Dermatol 1980; 19:24-8
7. Beristain Castro E. Estudio doble ciego con ácido octanoico al 4% y placebo. Tratamiento de tiña de los pies. Tesis de postgrado en Dermatología. Centro Dermatológico Pascua 1984.
8. Arenas R. Las oncomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. Gaceta Médica de México 1990; 126: 84-9
9. Abrams BB, Hanel H, Hoehler T. Ciclopirox olamine: a hydroxypyridone antifungal agent. Clin Dermatol 1991; 9:471-7
10. Lassus A, Nolting KS, Savopoulos C. Comparison of ciclopirox olamine 1% cream with ciclopirox 1% - hydrocortisone acetate 1% cream in the treatment of inflamed superficial mycoses. Clin Ther 1988;10:594-9
11. Lecha CV, Martínez TC. Experiencia en el tratamiento de las micosis cutáneas con cicloporix olamina. Med Cut ILA 1989; XVII:35-8
12. Katz R, Chan B. Haloprogin therapy for dermatophyte infections. Arch Dermatol 1972;106: 837-8
13. Vandersarl JV, Sheppard RH. Clotrimazole vs. haloprogin treatment of *tinea cruris*. Arch Dermatol 1977;113:1233-5
14. Hermann HW. Clinical efficacy studies of haloprogin, a new topical antimicrobial agent. Arch Dermatol 1972;106:839-42
15. Montes LF, Hermann HW. Topical use of haloprogin for candidiasis. Arch Dermatol 1973;107:773

ESTA TEXTO  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

16. Clayton YM, Gange RW, MacDonald DM, et al. A clinical double-blind trial of topical haloprogin and miconazole against superficial fungal infections. *Clin Exp Dermatol* 1979;4:65-73
17. Rudolph RI. Allergic contact dermatitis caused by haloprogin. *Arch Dermatol* 1975;111:1487-8
18. Fischer Y, Hartvig P. Skin absorption of 8-hydroxyquinolines [Letter]. *Lancet* 1977;1:603
19. Gupta KA, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:911-33
20. Del Palacio-Hernández A, López-Gómez S, Moreno-Palancar P, et al. A clinical double-blind trial comparing amorolfine cream 0.5% (RO-14-4767) with bifonazole cream 1% in the treatment of dermatophytoses. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:141-4
21. Zaugg M. Clinical efficacy of amorolfine. In Rippon JW. *Cutaneous antifungal agents*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993:52-3
22. Zaugg M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992;71:61-70
23. Dixon PN, Wariau RP, English MP. Alimentary *Candida albicans* and napkin rashes. *Br J Dermatol* 1972;86:458-62
24. Clayton YM, Connor BL. Comparison of clotrimazole cream, Whitfield's ointment and nystatin ointment for the topical treatment of ringworm infections, pityriasis versicolor, erythrasma and candidiasis. *Br J Dermatol* 1973;89:297-303
25. Wasilewski C. Allergic contact dermatitis from nystatin. *Arch Dermatol* 1970;102: 216-7
26. Weber LA, Tomecki KJ. Drug therapy of fungal and parasitic diseases. *Dermatol Clin* 1989;7:387-396
27. Barret-Bee KJ, Lane AC, Turner RW. The mode of antifungal action of tolnaftate. *J Med Vet Mycol* 1986;24:155-60
28. Gupta MP, Kapur N, Bala I, et al. Studies on the mode of action of tolnaftate in *Microsporum gypseum*. *J Med Vet Mycol* 1991;29:45-52
29. Robinson HM, Raskin J. Tolnaftate, a potent topical antifungal agent. *Arch Dermatol* 1965;91:372-6
30. Roberts SOB, Champion RH. Treatment of ringworm infections with tolnaftate ointment. *Practitioner* 1967;199:797-8

31. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(suppl):782-5
32. Balfour JA, Faulds D. Terbinafine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drugs* 1992;43:259-84
33. Stiller MJ, Sanguenza OP, Shupack JL. Systemic drugs in the treatment of dermatophytoses. *Int J Dermatol* 1993;32:16-21
34. Faergemann J, Zehender H, Jones T, et al. Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), hair, sebum and eccrine sweat during and after 250 mg terbinafine orally once per day in man. *J Invest Dermatol* 1990;24:523
35. Hill S, Thomas R, Smith SG, et al. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1% cream. *Br J Dermatol* 1992;127:396-400
36. Ryder NS, Frank I. Interaction of terbinafine with human serum and serum proteins. *J Med Vet Mycol* 1992;30:451-460
37. Sanabria Deseuza JA. Terbinafine en el tratamiento de micosis superficiales. Tesis de postgrado en Dermatología. Hospital General de México 1990.
38. Tuzun Y, Kotogyan A, Oguz O. Terbinafine: efficacy and safety in the treatment of dermatophytosis. *Int J Dermatol* 1992;31:720-1
39. Savin RC, Zain N. Treatment of chronic moccasin-type *tinea pedis* with terbinafine: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1990;23 (suppl):804-7
40. Berman B, Ellis C, Leyden J, et al. Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital *tinea pedis*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:956-60
41. White JE, Perkins PJ, Evans EGV. Successful 2-week treatment with terbinafine (Lamisil) for moccasin *tinea pedis* and *tinea manuum*. *Br J Dermatol* 1991;125:260-2
42. Savin R. Successful treatment of chronic *tinea pedis* (moccasin type) with terbinafine (Lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989;14:116-9
43. Villars V, Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil): a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:124-7
44. Cole GW, Stricklin G. A comparison of a new oral antifungal, terbinafine, with griseofulvin as therapy for *tinea corporis*. *Arch Dermatol* 1989;125:1537-9

45. Hernanz ADP, Gómez SL, Lastra FG, et al. A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in *tinea corporis* and *tinea cruris*. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:210-6
46. Bergstresser PR, Elewski B, Haniffin J, et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital *tinea pedis*: A multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:648-651
47. Villars VV, Jones TC. Clinical use of oral and topical terbinafine in the treatment of fungal diseases. In Rippon J. *Cutaneous antifungal agents*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993:155-163
48. Zaias N. Management of onychomycosis with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:810-812
49. Georgopoulos A, Petranyi G, Mieth H. In vitro activity of naftidine, a new antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:386-9
50. Petranyi G, Georgopoulos A, Mieth H. In vivo antimycotic activity of naftidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:390-2
51. Stoughton RB, Sefton J, Zeleznick L. In vitro and in vivo cutaneous penetration and antifungal activity of naftidine. *Cutis* 1989;44:333-5
52. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB. Naftidine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of *tinea cruris* and *tinea corporis*. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:52-6
53. Bütigam M, Weidinger G. Clinical experience with naftidine. In Rippon JW. *Cutaneous antifungal agents*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 104-8
54. Smith EB, Breneman DL, Griffith RF, et al. Double-blind comparison of naftidine cream and clotrimazole/betamethasone dipropionate cream in the treatment of *tinea pedis*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:125-7
55. Fiedler HP, Schütz T, Decker H. An overview of nikkomycins: history, biochemistry and applications. In Rippon JW. *Cutaneous antifungal agents*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993:346-7,395-6,450-1
56. Borgers M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. *Rev Infect Dis* 1980;2:520-534
57. Heel RC, Brogden RN, Carmine A, et al. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 1982;23:1-36
58. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *BMJ* 1987;294:419-22

59. Bercoff E, Bernuau J, Degott C, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut* 1985;26:636-8
60. Duarte PA, Chow CC, Simmons F, et al. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1984;144:1069-70
61. Rekaewicz I, Guillaume JC, Benkhraha F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole as a single topical application in the treatment of tinea versicolor. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:709-711
62. Lambert DR, Siegle RJ, Camisa C. Griseofulvin and ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. *Int J Dermatol* 1989;28:300-4
63. Hay RJ, Clayton YM, Griffiths WAD, et al. A comparative double-blind study of ketoconazole and griseofulvin in dermatophytosis. *Br J Dermatol* 1985;112:691
64. Legendre R, Steltz M. A multicenter, double-blind comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of infections due to dermatophytes. *Rev Infect Dis* 1980;2:586-91
65. Holt RJ, Newman RL. Laboratory assessment of the antimycotic drug clotrimazole. *J Clin Pathol* 1972;25:1089-97
66. Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. *Drugs* 1992; 44:9-35
67. Baes H. Contact sensitivity to miconazole with ortho-chloro cross-sensitivity to other imidazoles. *Contact Dermatitis* 1991;24:89-93
68. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, et al. Miconazole: A preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs* 1980;19:7-30
69. Berg D. Bifonazole: A biochemist's view. *Dermatologica* 1984;169 (suppl 1):3-10
70. Shadomy S. *In vitro* studies with four new antifungal agents. *J Med Vet Micro* 1984;22:7-15
71. Hernández-Pérez E. A comparison between two different regimens of monthly application with Bifonazole spray 1% in Pityriasis versicolor. *Int J Dermatol* 1990;29:438-400
72. Del Palacio HA. Bifonazol crema 1% en el tratamiento de *tinea corporis* y *tinea cruris*. *Act Dermo-Sif* 1985;76:295-8
73. Del Palacio HA. Tratamiento de *tinea pedis interdigitalis* con solución de bifonazol al 1%. *Med Cut ILA* 1985;13:183-6
74. Saúl A, Bonifaz A, González M. Bifonazol en el tratamiento de *tinea corporis* y *tinea cruris*. *Dermatol Rev Mex* 1990;XXXIV:413-8

75. Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, et al. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:164-7
76. Guzmán Meza A. Eficacia y seguridad de bifonazol-urea en onicomicosis. Tesis de postgrado en Dermatología. Hospital General de México. 1993.
77. Finzi A, Fioroni A, Monici P, et al. A double-blind evaluation of fenticonazole cream 2% and clotrimazole cream 1% in dermatomycoses. *Mykosen* 1986;29:41-44
78. Kokoschka EM, Miebauer G, Mounari M, et al. Treatment of dermatomycoses with topical fenticonazole and econazole. *Mykosen* 1986;29:45-50
79. Kates SG, Myung KB, McGinley KJ, et al. The antibacterial efficacy of econazole nitrate in interdigital toe web infections. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:583-6
80. MacKie RM. Topical econazole in cutaneous fungal infections. *Practitioner* 1980;224:1311-3
81. Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg MJ. A new treatment for cutaneous candidiasis: Sulconazole nitrate 1% cream. *Int J Dermatol* 1983;22:318-20
82. Tanenbaum L, Taplin D, Lavalley C, et al. Sulconazole nitrate cream 1% for treating *tinea cruris* and *corporis*. *Cutis* 1989;44:344-7
83. Arenas R, Casavantes L. Estudio abierto para valorar la seguridad y eficacia de la crema de nitrato de sulconazol al 1% en pacientes con tiña en pies. *Dermatol Rev Mex* 1989;XXXIII:85-7
84. Arenas R. Avances en dermatofitosis. Editorial. *Dermatol Rev Mex* 1989;XXXIII: 225-7
85. Hajman AJ. Vulvovaginal candidosis: a comparison of 3-day treatment with 2% butoconazole nitrate cream and 6-day treatment with 1% clotrimazole cream. *J Int Med Res* 1988;16:367-75
86. Adamson GD. Three-day treatment of vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1002-5
87. Cutsem JV. The *in vitro* activity of terconazole against yeasts: its topical long-acting therapeutic efficacy in experimental vaginal candidiasis in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1200-6
88. Liaca RV, Carrión TH, Arguelles DP. Terconazol en candidiasis vaginal. Estudio comparativo. *Ginec Obst Mex* 1990;58:328-331
89. Moebius UM. Influenza-like syndrome after terconazole. *Lancet* 1988;2:966-7

90. Ellis CN, Gammon WR, Goldfarb MT, et al. A placebo-controlled evaluation of once-daily versus twice-daily oxiconazole nitrate 1% cream in the treatment of tinea pedis. *Curr Ther Res* 1989;46:269-76
91. Clissold SP, Heel RC. Tioconazole: a review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* 1986;31:29-51
92. Vander Ploeg DE, De Villez RL. A new topical antifungal drug: tioconazole. *Int J Dermatol* 1984;23:681-3
93. Kuokkaren K. Topical tioconazole in dermatomycosis. *Mikosen* 1982;25:274-80
94. SÚchil VP. Tratamiento de las micosis superficiales con crema dérmica de tioconazol al 2% en aplicación única diaria. *Dermatol Rev Mex* 1990;XXXIV:27-9
95. Zirngibl L, Fisher J, Jahn U, et al. Structure-activity relationships of 2-(1H-imidazol-1-yl) vinyl ethers. *Ann N Y Acad Sci* 1988;544:63-73
96. Mosse M, Alric M, Berceax M, et al. Etude comparative de l'activité fongistatique *in vitro* de l'omoconazole et de six autres imidazolés sur les levures. *Path Biol* 1986; 34:684-687
97. Mosse M, Pons J, Alric M, et al. Omoconazole: *in vitro* and *in vivo* antifungal activities of a new imidazole derivative. 1988. Collected abstracts of the X Congress of the Int Soc for Human and Animal Mycology: p.26
98. Garrel J, Santoni A, Auzerie J. Tolerance and efficacy of omoconazole cream in tinea versicolor: a multicenter study. 1987. Collected abstracts of the 17th World Congress of Dermatology: p. 275
99. Meynadier J, Santoni A, Auzerie J. Omoconazole cream in the treatment of dermatomycoses: multicenter studies. 1987. Collected abstracts of the 17th World Congress of Dermatology: p. 275