

MICONAZOLE PER OS EN EL TRATAMIENTO DE LA TIÑA

Dante Borelli & Carmen Marcano

Han pasado casi 18 años desde los primeros ensayos clínicos con griseofulvina. No ha aparecido otra droga activa contra los dermatofitos, cuando sea administrada por boca. Consideramos de interés cualquier noticia sobre toda nueva sustancia con tales propiedades.

Nos proponemos informar hoy, en forma preliminar, sobre ensayos, cuyos resultados nos hacen creer que el Miconazole puede ser tal droga.

MATERIAL Y METODO

Los 16 pacientes estudiados consultaron ambulatoriamente entre agosto y diciembre de 1975. Eran ellos 10 varones y 6 hembras, cuya edad variaba entre 2 y 62 años.

La extensión de las lesiones varió desde 1 dm² hasta 30 dm² en superficie. La duración varió entre una semana y cinco meses.

El primer examen micológico se realizó inmediatamente antes de iniciar la administración de Miconazole, cuando los pacientes tenían al menos 15 días sin tratamiento antifúngico de ninguna especie, excepto un paciente con herpes circinatus bullosus de la planta, ya descrito en ¹.

Basándonos sobre larga experiencia con pacientes hospitalizados y tratados con Miconazole,¹ creímos innecesario exigir hospitalización y realizar prolijos análisis de laboratorio, además del examen micológico. Se recomendó dividir la dosis diaria indicada en cada caso, para ser administrada sobre comida sólida en subdosis, (2 cada 12 horas, ó 3 cada 8 horas). La escogencia de 2 ó 3 subdosis obedeció a las costumbres del paciente, aunque se trató de indicar 3 subdosis, cada vez que se pudo.

El medicamento se administró en pastillas de 250 mg. del lote marcado por el fabricante "R 14889 Lot. N° 74A29/756", o en pasti-

* Trabajo realizado en la Sección de Micrología Médica. Instituto de Medicina Tropical.

llas de 500 mg. c/u., del lote marcado por el fabricante "R 14889 Lot. N° 74A29/755". Once pacientes recibieron droga del lote /756 (pastillas de 250 mg.) ; 5 pacientes recibieron droga del lote /755 (pastillas de 500 mg.).

Los pacientes eran controlados con intervalos cortos (entre 3 y 7 días), examinados respecto al estado de su micosis y respecto a posibles acciones colaterales de la droga. Ellos no han tornado otra medicina durante la administración de Miconazole, ni han aplicado remedio tópico alguno sobre las lesiones.

Después de terminado el tratamiento, se trató de mantener contacto telefónico y en 3 casos se logró que el paciente volviera a control, a los 2 meses.

Se clasificó el resultado como "curación aparente" cuando se comprobó extinción de los signos de inflamación y el examen micológico dio resultado negativo.

OBSERVACIONES TERAPEUTICAS

Vamos a exponer las observaciones, ordenándolas según la forma clínica de la tiña tratada. La exposición se hará *in extenso*, porque la materia no se presta a ser tabulada con claridad.

TINEA CAPITIS

Dos casos por *Microsporum canis*: recibieron 33 y 36 mg. de droga por Kg. de peso y por día, durante 1 y 3 semanas, respectivamente. En ambos casos, bajo el tratamiento, se vio crecer los pelos atacados, como suele acontecer bajo la administración de griseofulvina. El retrocultivo permanecía positivo. El tratamiento fue interrumpido por malestar general y molestias gástricas, en ambos casos.

TINEA PEDIS

Un caso por *Trichophyton rubrum* fue tratado a la dosis diaria de 19 mg./Kg.; mejoró mucho en una semana, pero tuvo que interrumpirse el tratamiento por intolerancia gástrica., Un caso por *Tr. rubrum* tomó 26 mg./Kg. y curó aparentemente después de una semana de tratamiento, por negativización clínica y micológica.

El tercer caso, causado por *Tr. rubrum* y *Epidermophyton floccosum*, tomó 23 mg./Kg., mejoró mucho en 3 semanas, pero siguió positivo su examen micológico.

TINEA CRURIS

Observamos 8 casos: 5 causados por *Tr. rubrum* y 3 causados por *E. floccosum*. De los causados por *Tr. rubrum*, uno tomó 23 mg./Kg. durante una semana, empeoró y fue pasado a otro tratamiento; 4 curaron. Uno de éstos tomó 26 mg./Kg. y aparentemente curó en una semana. Otro (20 mg.) aparentemente curó en 12 días. Otro (14 mg.) aparentemente curó en 13 días; otro (24 mg.) aparentemente curó en 21 días. De los causados por *E. floccosum*, uno tomó 23 mg./Kg. y a las 3 semanas seguía positivo, aunque muy mejorado; uno curó en 12 días, tomando 20 mg./Kg.; el tercero tomó 28 mg./Kg. por 2 días, pero tuvo que bajar a 14 mg./Kg. por malestar estomacal y trastorno de la acomodación y curó en 13 días, permaneciendo asintomático a los 2 meses.

TINEA CORPORIS

Observamos 6 casos, 4 causados por *Tr. rubrum*, uno recibió 29 mg./Kg. y curó en 13 días; otro recibió 26 mg./Kg. y curó en 6 días otro recibió 26 mg./Kg. y curó aparentemente en una semana; el último recibió 23 mg./Kg. durante 3 semanas y mejoró, sin curar, en ese lapso. El caso por *E. floccosum* mejoró mucho en 4 días, tomando 17 mg./Kg., pero abandonó por gastralgia. El caso por *M. canis* curó clínica y micológicamente en una semana, tomando 36 mg./Kg.

En ésta, como en las otras formas topográficas de la tiña, la respuesta al tratamiento no guardó relación ni con la duración ni con la extensión de las lesiones.

TINEA BARBAE

Observamos un solo caso, causado por *Tr. rubrum*, el cual, tomando 30 mg./Kg. durante 3 días, mejoró sustancialmente por desaparición de los signos de inflamación (eritema y descamación), pero tuvo que suspender el tratamiento oral por malestar general y trastorno de la acomodación.

TOLERANCIA

Los pacientes que recibieron pastillas de 250 mg. (lote/756) toleraron perfectamente el remedio. Aproximadamente la mitad de los pacientes que tomaron pastillas de 500 mg. (lote/755) acusó gastralgia y/o malestar general. Dos de éstos acusaron también, bastante asustados, incapacidad de acomodar la vista para ver de cerca. Este último síntoma se disipó en 24 horas y no dejó rastros. Estas observaciones concuerdan con las realizadas por nosotros en otros pacientes tratados con uno u otro lote del medicamento por candidiasis o micosis profunda.

COMENTARIOS

En esta casuística se comprenden 3 pacientes con tiña, incluidos en trabajo por H. Rodríguez y D. Borelli, presentados al III Congreso Bolivariano de Dermatología, (Maracaibo, 22-26 de noviembre de 1975).

La experiencia recogida por nosotros es de carácter preliminar e incluye casos que no llegaron a curación mediante la administración peroral de Miconazole. Ciertamente no es posible, en base a tal experiencia preliminar, concluir sobre el valor, especialmente sobre el valor comparativo del Miconazole.

Correcto. Nosotros no queremos concluir. Queremos simplemente anunciar, introducir un nuevo argumento de estudio. Aunque tuviéramos cien casos completamente estudiados, controlados, seguidos y curados, siempre pensamos que nada tendríamos de firme para el futuro del Miconazole. ¡Cuántos medicamentos fueron anunciados como muy promisorios sobre la base de trabajo formidablemente planeados, que después resultaron en nada!

En esta ocasión, pretendemos solamente informar que el Miconazole, administrado per os, ha curado o mejorado algunos casos de tiña en pacientes ambulatorios.

Esta nota estaba ya redactada cuando leímos, en trabajo por Brugmans, Van Cutsem, Heykants, Schuermans & Thienpont la primera observación de tinea pedis tratada con Miconazole *per os*³. Pacientes portadores de 16 lesiones, positivas al examen directo, recibieron 0,5 mg. *tris in die* por dos semanas y 1 gm. *tris in die* por 7 semanas. A las 4 semanas, los exámenes directos positivos fueron

cuatro, y a las 10 semanas, una semana después de terminado el tratamiento, fueron dos. Simultáneamente se observó notable mejoría clínica de las lesiones. No se indica en el artículo el lote de droga utilizado. En nuestra opinión, ha debido tratarse de sustancia mejor tolerada que la utilizada por nosotros.

Además de la evaluación cuantitativa de la eficacia y, por ende, de la dosis apropiada, queda por precisar la subdivisión óptima de la dosis diaria: si es suficiente administrarla cada 12 horas o si es necesario administrarla cada 8 horas, con el consiguiente sacrificio de parte del paciente, quien debería arreglar así también las comidas. Por último, hay que aclarar el problema de la tolerancia, lo cual parece variar notablemente según los lotes de la droga.

El régimen ambulatorio se presta a muchos engaños en la evaluación de la eficacia de los medicamentos, aunque constituye el régimen natural y usual para la futura aplicación de los mismos. Tenemos la convicción, no solamente estadística y apriorística, sino directa y personal, de que varios de los pacientes, que no curaron, no tomaron regularmente el remedio.

En ensayo clínico inédito, realizado para evaluar la eficacia del Miconazole tópico, uno de nosotros aplicó personalmente la crema a un grupo de pacientes tiñosos hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, durante una semana. Nos proponemos hacer lo mismo con el Miconazole oral, para mejor vigilar la toma y los efectos.

RESUMEN

Hemos administrado Miconazole (2 lotes) *per os* a 16 pacientes con 20 formas de tiña, ambulatoriamente. La dosis diaria ha variado entre 14 y 36 mg./Kg. de peso y fue subdividida en 2 ó 3 subdosis con intervalos de 12 u 8 horas. La tolerancia no fue proporcional a la dosis, sino relacionada más bien con el lote del producto y con la persona. Los resultados terapéuticos indican que el Miconazole es activo contra los dermatofitos parásitos, cuando es administrado por vía oral. Es necesario seguir investigando la tolerancia y medir la eficacia en pacientes hospitalizados y estrictamente vigilados.

SUMMARY

Sixteen outpatients presenting 20 topographical forms of tinea, including 2 tinea capitis (*Microsporum canis*), 1 tinea barbae (*Trichophyton rubrum*), 3 tinea pedis (*Tr. rubrum*, *Epidermophyton floccosum*), and 6 tinea corporis (*Tr. rubrum*, *E. floccosum* and *M. canis*), have been treated with Miconazole (2 lots), *per os*, with daily doses of 14 to 36 mg per Kg of body weight. Tolerance varied less related with the amount of the doses than with the individual patients and the different lots of the drug. Therapeutic results afford enough evidence of the activity of Miconazole, when administered *per os* against parasitic dermatophytes in humans, as to warrant further assays with hospitalized patients, in order to strictly supervise the administration and the effects of the drug.

REFERENCIAS

1. RODRIGUEZ, H., y BORELLI, D.: Miconazole *per os* en tiña y micosis profundas. (En curso de publicación.)
2. BORELLI, D.: 1972. Tratamiento de las micosis superficiales. Mem. VII Congr. Ibero Lat. Amer. Dermat. pp. 181-188.
3. BRUGMANS, J., VAN CUTSEN, J., HEYKANTS, J., SCHUERMANS, V., y THIENPONT, D.: 1972. Systemic antifungal potential, safety, biotransport and transformation of Miconazole nitrate. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 5:93-99.

AGRADECIMIENTO

La droga usada en este ensayo nos ha sido regalada por Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica.