

Ensayo Clínico

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DOS ANTIMICOTICOS TOPICOS: ISOCONAZOL 1% Y BIFONAZOL 1 ADMINISTRADOS UNA VEZ AL DIA

Dra. María Ibelise de González¹
Dr. Hernán Vargas Montiel²
Dra. María B. de Albornoz³
Dr. Ricardo Sayegh Carreño⁴
Dr. Fabio Arias⁵
Téc. Elvia Torres⁶

RESUMEN

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de dermatofitosis, candidiasis superficial o pitiriasis versicolor, los cuales fueron divididos al azar en dos grupos y mediante procedimiento doble ciego se les administró tópicamente Isoconazol al 1% o Bifonazol al 1% en crema, aplicado una vez al día por tres semanas. Ambas drogas resultaron ser igualmente efectivas con un porcentaje de curación de un 94,7 % y 91,7 % respectivamente.

SUMMARY

Sixty patients with dermatophytosis, superficial candidiasis and pitiriasis versicolor were randomly divided and submitted to treatment on a double blind manner. The treatment consisted of 1 % Isoconazol and 1 % Bifonazol which was applied topically once a day for three weeks. The effectiveness of both drugs was very similar with a clinical cure of 94.7 % for Isoconazol and 91.7 % per Bifonazol.

PALABRAS CLAVES: Dermatófito, *Candida albicans*, *Malassezia sp.*, Bifonazol e Isoconazol.

INTRODUCCION

El Isoconazol es un conocido agente antifúngico con efecto comprobado sobre dermatofitos, *C. albicans* y *Malassezia sp.* Su aplicación tópica dos veces al día logra erradicar estos agentes con muy pocos efectos secundarios. En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones para la obtención de nuevos antimicóticos que brinden mayores ventajas en el tratamiento de las micosis superficiales y de esta búsqueda surge el Bifonazol, nuevo derivado imidazólico con igual espectro de acción que el Isoconazol, con buenos efectos aplicado una vez al día (1, 2, 5, 6). Un estudio previo acerca de la retención del Isoconazol en la piel, realizado en 12 voluntarios sanos no reveló diferencias en cuanto concentración de la droga en la capa córnea luego de 162 aplicaciones diarias por un período de

14 días (3, 4). En vista de estos resultados se diseñó el presente estudio que tuvo por objeto comparar el efecto de estos dos imidazoles (Bifonazol e Isoconazol) aplicados una vez al día, en pacientes con dermatofitosis, candidiasis superficial y pitiriasis versicolor.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron sesenta (60) pacientes obtenidos de la consulta externa del Instituto de Biomedicina y del Hospital Universitario de Maracaibo en un lapso de 10 meses (junio 87-abril 88), 22 mujeres y 35 hombres (en 3 casos el sexo no fue consignado en la historia), con edades comprendidas entre los 11 y 69 años, que presentaban dermatofitosis (tinea corporis, tinea cruris y tinea pedis), candidiasis superficial no mucosa o pitiriasis versicolor poco extensa (con menos del 10 de la superficie corporal afectada).

A su ingreso, a cada paciente se le practicó un examen físico de piel, consignándose en la historia las características clínicas de la lesión cutánea y se le tomó muestra de escamas de dicha lesión para examen micológico directo, mediante aclaramiento de las mismas con KOH, Clorazol Black E y cultivo del material en agar Sabouraud con o sin gentamicina, realizándose la lectura de dichos cultivos a los 7 y 14 días. Se investigó en cada paciente la existencia de enfermedades concomitantes como diabetes y otras. Los pacientes se dividen al azar en dos grupos que resultan ser estadísticamente comparables en cuanto a edad y patología, y mediante procedimiento doble ciego se les suministra el medicamento en crema (Bifonazol 1 % o Isoconazol al 1 %), instruyéndolos en su uso 1 vez al día durante 3 semanas. Se realizan controles clínicos a la primera semana del inicio del

1. Médico Dermatólogo, Adjunto al Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina, Caracas.

2. Médico jefe, Laboratorio de Micología. Hospital Universitario de Maracaibo.

3. Médico jefe del Laboratorio de Micología, Instituto de Biomedicina. Caracas.

4. Médico Residente de Dermatología, Instituto de Biomedicina. Caracas.

5. Médico epidemiólogo, Escuela de Medicina Vargas. Caracas.

6. Técnico Micólogo, Laboratorio de Micología, Instituto de Biomedicina. Caracas.

tratamiento y a los 15 días de finalizado el mismo, realizando en esta oportunidad un nuevo examen micológico directo y cultivo. Se suspendió todo tratamiento previo por lo menos 15 días antes de iniciado el estudio.

La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante los siguientes parámetros:

Muy buena: curación clínica y micológica.

Buena: mejoría clínica > 80%, con curación micológica.

Moderada: mejoría clínica entre 50 y 80% sin curación micológica.

Pobre: mejoría clínica < 50% sin curación micológica.

RESULTADOS

De los 60 pacientes que comenzaron el estudio, 15 pacientes no lo concluyeron, en 12 casos por suspensión voluntaria (no acudieron a control, 7 de ellos tratados con Isoconazol y 4 tratados con Bifonazol), y 3 casos por empeoramiento del cuadro clínico que ameritó cambio de tratamiento a juicio del médico tratante (todos tratados con Isoconazol). Estos pacientes fueron excluidos de la evaluación final del trabajo.

El grupo tratado con Isoconazol estuvo constituido por 18 casos de dermatofitosis y 3 casos de pitiriasis versicolor y en el grupo tratado con Bifonazol, 17 casos correspondieron a dermatofitosis, 3 casos a candidiasis y 4 a pitiriasis versicolor. (Cuadro Nº 1).

El dermatofito más frecuentemente aislado en ambos grupos fue el *T. rubrum*, seguido del *T. mentagrophytes*. (Cuadro Nº 2).

Los pacientes de ambos grupos utilizaron medicación tópica previa al inicio del presente estudio, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. (Cuadro Nº 3).

No se administró medicación concomitante a ninguno de los pacientes del estudio.

En el 94,7% de los pacientes tratados con Isoconazol al 1 % y en el 91,7% de los tratados con Bifonazol al 1 %, se obtuvo una respuesta satisfactoria al final del estudio representada por curación o mejoría clínica ma-

Cuadro Nº 1
AGENTES PATOGENOS AISLADOS EN PACIENTES TRATADOS
CON ISOCONAZOL AL 1 % O BIFONAZOL AL 1 %

Agente	Isoconazol 1 %		Bifonazol 1 %	
	Nº	%	Nº	%
Dermatofitos	18	85,7	17	70,9
<i>C. alb/cans</i>	-	--	3	12,5
<i>Malassezia sp</i>	3	14,3	4	16,6
TOTAL	21	100,0	24	100,0

Cuadro Nº 2
DERMATOFITOS AISLADOS EN PACIENTES TRATADOS
CON ISOCONAZOL 1 % Y BIFONAZOL 1%

Agente	Isoconazol 1 %		Bifonazol 1 %	
	Nº	%	Nº	%
<i>T. rubrum</i>	10	55,5	9	52,9
<i>T. mentagrophytes</i>	4	22,2	6	35,2
<i>E. floccosum</i>	3	16,6	1	5,8
<i>M. canis</i>	1	5,5	-	-
<i>M. gypseum</i>	-	--	1	5,8
TOTAL	18	100,0*	17	100,0*

* Defecto del redondeo de las cifras

Cuadro Nº 3
MEDICACIONES PREVIAS UTILIZADAS POR
PACIENTES TRATADOS CON
ISOCONAZOL 1 % O BIFONAZOL 1 %

Droga	Isoconazol 1 %		Bifonazol 1 %	
	Nº	%	Nº	%
Ninguna	11	53,4	13	54,2
Esteroides tópicos	7	42,9	4	16,7
Antimicótico tópico	3	14,3	5	20,9
Antibiótico tópico	-	--	1	4,2
No recuerda	-	--	1	4,2
TOTAL		100,0 *		100,0*

* Defecto del redondeo de las cifras

yor a un 80% con curación micológica (Cuadro Nº 4).

ANALISIS ESTADISTICO

Las diferencias entre porcentajes se analizaron mediante la técnica de la CHI cuadrado y se confirmó el resultado con la modificación de Yates e

igualmente con la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Las diferencias entre medias aritméticas se analizaron con la prueba "T" para grupos independientes (no pareados). Se usó el 5 % (0,05) como criterio de significancia estadística.

Aun cuando todas las diferencias analizadas resultaron ser no significati-

Cuadro Nº 4
RESULTADOS CLINICO-MICOLOGICOS EN LOS PACIENTES TRATADOS
CON ISOCONAZOL 1 % O BIFONAZOL 1 %

Grupo	Resultado clínico 6 semanas			Total	% muy bueno + bueno	Cultivo micológico 6 semanas		Total	% negativo	
	muy bueno + bueno	moderado + pobre	no registrado			+ -	no realizado			
Isoconazol	18	1	2	19	94,7	1	19	3	18	94,4
Bifonazol	22	2	-	24	91,7	3	16	5	19	84,2

vas los resultados evidenciaron superioridad numérica del Isoconazol sobre el Bifonazol. Es probable que estas diferencias se acentúen al aumentar el tamaño de los grupos con igualdad de condiciones experimentales.

COMENTARIOS

Las micosis superficiales en el hombre constituyen una de las patologías más frecuentes de consulta dermatológica a pesar de los avances que han surgido en la quimioterapia antimicótica de los últimos años y una de las posibles causas de esto es la falla en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Es por ello que la obtención de compuestos que ofrezcan propiedades especiales tales como requerir una sola aplicación al día, brinda grandes ventajas, ya que facilita la aplicación y disminuye los costos del tratamiento. En tal sentido los

derivados imidazólicos constituyen una de las armas terapéuticas más efectivas contra las dermatomicosis y los utilizados en esta investigación demostraron ser igualmente efectivos, aplicados una vez al día contra dermatofitos y *Malassezia sp.* No se pudieron comparar sus efectos contra *Gandida albicans* debido a que ningún paciente tratado con Isoconazol al 1 % completó el estudio y esta eventualidad sólo se conoció al analizar los resultados, ya que fue realizado mediante procedimiento doble ciego.

Del análisis estadístico de los resultados se puede concluir que el Isoconazol al 1 % es efectivo aplicado una vez al día al igual que el Bifonazol al 1 %, para el tratamiento de dermatofitosis y Pitiriasis versicolor.

BIBLIOGRAFIA

1. Locker, P.W., et al. "Retention time and concentration in human skin of Bifonazole and Clotrimazole". *Dermatologica*, 169, suppl. 1: 51-56, 1984.

2. Maw, R., et al. "A comparative Trial of Bifonazole 1 % cream and Clotrimazole 1 % cream in the treatment of candidal balanoposthitis". *Mykosen* 30(5): 229-232, 1987.

3. Marks, R., Dawer, R. "Skin surface biopsy. An improved technique for the examination of the horny layer". *British Journal of Dermatology*. 84: 117-123, 1971.

4. Dykes, P., Marks, R., Tauber, U. "The retention of Isoconazole in the skin after once or twice daily application of Isoconazole nitrate cream (Travogen) over a 14 day period". *Clinical and Experimental Dermatology*. 11: 365-370, 1986.

5. Roberts, D., Adrians, B., Gentles, J. "A comparative study of once daily Bifonazole cream versus twice daily Miconazole cream in the treatment of tinea pedis". *Mykosen*, 28(11): 550-552, 1985.

6. Vera, G., Barito, F. et al. "Efficacy and safety of Bifonazole (BAY No 4602) in patients with pytiriasis versicolor and tines cruris". *Mykosen* 26(8), 415-420, 1903.

REVISION DE ARTICULOS

MAPEO GENETICO PARA EL CROMOSOMA 1p EN MELANOMA MALIGNO CUTANEO HEREDITARIO-NEVUS DISPLASICO. Bale, S.J., et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous Malignant Melanoma-Dysplastic Nevus to chromosome 1p. *N. Eng. J. Med.* 21(320): 1367-1372, 1989.

Los autores usaron técnicas de genética molecular y análisis de unión multipuntual para localizar los genes responsables del melanoma maligno cutáneonevus displásico. Evaluaron 99 familiares y 26 esposas en seis familias con predisposición al melanoma. 34 miembros de las familias tuvieron melanomas malignos cutáneos, y 31 de estos 34 también tuvieron nevus displásicos confirmados histológicamente. Vein-

ticuatro miembros de las familias tuvieron nevus displásicos solamente.

Un análisis de cosagregación de los melanomas malignos cutáneos-nevus displásico trata con 26 marcadores polimórficos de DNA en el brazo corto del cromosoma 1 demostrando la presencia de un gene para la susceptibilidad al melanoma. El gen estaba localizado entre un anónimo marcado DNA (D1S47) y locus del gen para el pronatrodilatín, un gen usado comúnmente como referencia (PND), en la banda de cromosomas 1 p36. La ventaja fue mayor de 260000:1 en favor a unirse en esta localización.

Dra. Margarita Olivier. Residente Instituto de Biomedicina.