

ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE GRISEOFULVINA Y KETOCONAZOL

Dra. María Toní Alvarez de Medero*
Dra. Jacqueline del Pino de Moreira**
Dr: Ricardo Pérez Alfonzo**
Instituto de Biomedicina, Caracas

INTRODUCCION

La griseofulvina es un producto metabólico del *Penicillium griseofulvum* descrito por primera vez por Oxford y colaboradores en 1939, la cual ha sido usada ampliamente hasta nuestros días para tratamiento de dermatomicosis.

El Ketoconazol es un derivado imidazólico de amplio espectro, antifúngico oral, introducido en 1978.⁽¹³⁾

En nuestro estudio comparamos la efectividad terapéutica de ambos medicamentos en dermatomicosis.

MATERIAL Y METODOS

43 pacientes con dermatomicosis, escogidos al azar de la consulta de micología del Instituto de Biomedicina sin terapéutica tópica o sistémica 4 semanas previas al estudio.

Del total de 43 pacientes, 10 casos abandonan el tratamiento, quedando 33 pacientes en el estudio. 15 pacientes pertenecían al sexo femenino (45.4%), 18 al sexo masculino (54.5%). La edad de mayor incidencia resultó ser la comprendida entre 20 y 29 años (36%). (Cuadro No. 1).

En la mayoría de los pacientes se aisló el *T. rubrum* (98%). Se incluyeron en el estudio micosis superficiales de diferentes localizaciones exceptuándose la variedad capitis.

Las lesiones en su mayoría correspondieron a la localización corporis extensa, 11 pacientes (33%). (Cuadro No. 2).

RESUMEN

Se realiza un estudio, en el Instituto de Biomedicina, comparando la efectividad terapéutica en el tratamiento de las dermatomicosis, usando (ariseofulvina y Ketoconazol. Se tomaron 43 pacientes al azar de la consulta de Micología, dividiéndolos en dos grupos un grupo tomó Griseofulvina a dosis de 500 mg. diarios y el otro grupo Ketoconazol a dosis de 200 mg., también diariamente, vía oral. Se realizó control clínico y micológico (a través de exámenes directos y cultivos), al inicio del tratamiento y luego cada 4 semanas,, hasta un máximo de 8 semanas. Se comparó la efectividad de ambas drogas a través de métodos estadísticos.

PROTOCOLO

Al iniciar el estudio se practicaron:

- 1 Historia y examen físico.
- 2 Examen microscópico directo de las escamas con hidróxido de potasio y cultivo en Mycocele y Sabouraud.
- 3 Hematología completa, Glicemia, Transaminasas, Colesterol y Triglicéridos.
- 4 Fotografía clínica

Se procedía luego a iniciar la tera-

* Médico Dermatólogo. Adjunto a la Sección Clínica. Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

** Médicos Residentes del Post-Grado de Dermatología. Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

pia en dos grupos de pacientes, un grupo compuesto por 18 pacientes (55%) recibió Ketoconazol a una dosis de 200 mgr VO diarios y otro grupo de 15 pacientes (45%) recibió Griseofulvina a una dosis de 500 mgr VO diarios.

Se observaron cada 4 semanas por un tiempo máximo de 8 semanas para todas las micosis, excepto 3 pacientes con onicomicosis (15%) que se siguieron por 6 meses. Los parámetros de evaluación de la respuesta al tratamiento fueron los siguientes:

- 10.) Mejoría clínica, determinada por:
 - Disminución del tamaño de la lesión.
 - Disminución del prurito y descamación.
 - Discriminación de eritema.

En uñas:

-Disminución de hiperqueratosis subungüal, onicolisis o leuconiquia.

- 2o.) Examen directo de las escamas con hidróxido de potasio.
- 3o.) Cultivo en Sabouraud y Mycozel (inicial, cada 4 semanas y después de la curación clínica).
- 4o.) Hematología Completa, Transaminasas, Colesterol y Triglicéridos.
- 5o.) Fotografía.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calculó el error standard de la diferencia entre 2 porcentajes aplicando la siguiente fórmula:

$$\sqrt{\frac{P \times q}{n_1} + \frac{P \times q}{n_2}}$$

donde:

P = % total de curación

q = 100-P

n₁ = pacientes tratados con Ketoconazol

n₂ = pacientes tratados con Griseofulvina

sustituyendo tenemos:

$$\sqrt{\frac{90,9 \times 9,1}{18} + \frac{90,9 \times 9,1}{15}} =$$

$$\sqrt{101,1} = 10,06$$

$$Z = \frac{100 - 83,3}{10,06} = 1,66$$

P > 5% diferencia no significativa entre ambos tratamientos. (Gráfico No. 1).

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes presentó una respuesta rápida y satisfactoria a ambos tratamientos.

Casi todos los pacientes presentaron curación clínica y micológica en el lapso comprendido entre 5 y 8 semanas (60,6%) (Cuadro No. 3), a excepción de las onicomicosis que se siguieron por 6 meses.

Se observó disminución del eritema

y la descamación en las primeras 2 semanas de tratamiento en cada grupo estudiado.

Los pacientes con onicomicosis (15%), presentaban en su mayoría mejoría clínica y negativización de los cultivos aproximadamente a los 3 meses de tratamiento en ambos grupos, manteniéndose el tratamiento por 6 meses.

Se obtuvo curación clínica y micológica en 15 pacientes que recibieron Griseofulvina (100%) y 15 pacientes que recibieron Ketoconazol (83,3%)

(Cuadro No. 4).

Los 3 pacientes restantes (16%) que tomaron Ketoconazol curaron clínicamente, pero no desde el punto de vista micológico y padecían onicomicosis. La diferencia entre ambas drogas (P > 5%) no resultó significativa, pero se observó curación total en el grupo al

que se le administró Griseofulvina.

REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes que recibieron Griseofulvina no manifestaron efectos colaterales, ni se observaron alteraciones de laboratorio en sus controles.

En el grupo al que se le administró Ketoconazol encontramos una paciente de 48 años con prurito intenso a las 8 semanas de tratamiento y con pruebas de laboratorio normales, una paciente de 21 años con aumento moderado de triglicéridos a las 8 semanas de tratamiento y una paciente de 77 años con aumento moderado de colesterol a las 8 semanas de tratamiento.

En total se presentaron reacciones adversas en 3 pacientes (16,6%) que recibían Ketoconazol.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES AFECTADOS POR DERMATOMICOSIS SEGUN EDAD Y SEXO CARACAS 1985

EDAD	SEXO		No.	%
	F	M		
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1	5	6	18
20 - 29	5	7	12	36
30 - 39	1	1	2	6
40 - 49	6	4	10	31
50 - 59	1	1	2	6
60 y +	1	-	1	3
TOTAL	15	18	33	100

Fuente: Archivos del Instituto de Biomedicina, Sección de Micología.

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON DERMATOMICOSIS SEGUN LOCALIZACION ENERO - AGOSTO, 1985

LOCALIZACION	No.	%
Corporis	11	33
Cruris	10	31
Pedís	6	18
Unguium	5	15
Mannum	1	3
TOTAL	33	100

Fuente: Archivos del Instituto de Biomedicina, Sección de Micología.

CUADRO No. 3
DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO

DOSIS	KETOCONAZOL 200 mgr/día	GRISEOFULVINA 500 mgr/día
DURACION DEL TRATAMIENTO		
0 - 4 semanas	3	4
5 - 8 semanas	12	8
+ de 9 semanas	2	3

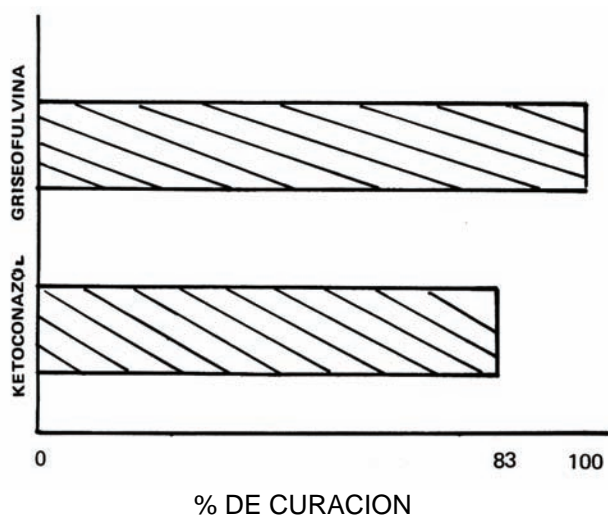
CUADRO No. 4

Pacientes con micosis superficiales, según tratamiento con Ketoconazol y riseofulvina y resultado clínico y micológico
Instituto de Biomedicina. Caracas, Enero-Agosto 1985

TRATAMIENTO	CURACION		TOTAL	% CURACION
	SI	NO		
Ketoconazol	15	3	18	83,3
Griseofulvina	15	0	15	100
TOTAL	30	3	33	--

Fuente: Archivos del Instituto de Biomedicina. Sección de Micología.

Gráfico 1 :
Porcentaje de curación clínica-micológico, según tratamiento recibido. Instituto de Biomedicina, Caracas, Enero-Agosto 1985.



DISCUSION Y COMENTARIOS

La inquietud de realizar nuestro trabajo, nació del gran uso que ha tenido el Ketoconazol en nuestro medio e internacionalmente⁽¹⁵⁾ en los últimos 4 años.

La Griseofulvina, cuyo primer reporte de administración en humanos data del año 1958, tiene actualmente 25 años de uso y conocemos ampliamente los efectos colaterales que suceden a su tratamiento.

En nuestro estudio encontramos que ambas drogas son igualmente efectivas y esto se correlaciona con otras series.⁽¹⁸⁾

Los estudios preliminares de Levine en 1981⁽¹⁷⁾, sugerían que ambos medicamentos eran de similar efectividad en onicomiosis.

En 1982, Hay y Clayton realizan un estudio comparativo entre las dos drogas, en una serie de 28 pacientes que padecían infección crónica por dermatofitos, sin encontrar ventaja significativa en usar uno u otro medicamento.⁽¹²⁾

En Venezuela, estudios de Rodríguez, H. y col. en 1980⁽²³⁾, reportan



Foto No. 1
Tinea corporis antes del tratamiento.



Foto No. 2:
Tinea corporis antes del tratamiento.



Foto No. 3:
Tinea pedis antes del tratamiento.

Los efectos colaterales del Ketoconazol van desde el prurito hasta alteraciones endocrinas⁽²⁰⁾ y hepáticas.⁽¹¹⁾

En 1974, encontramos reportes de ginecomastia en nacientes que recibían Ketoconazol ⁽¹³⁾ ⁽⁸⁾, demostrándose posteriormente el bloqueo en la síntesis de testosterona in vitro.⁽²⁰⁾

También se han descrito reacciones hepáticas, reportando en 1980 el primer caso de hepatitis tóxica asociada con la administración de Ketoconazol.⁽¹³⁾

La hepatotoxicidad no parece estar

relacionada con la dosis diaria, la dosis acumulativa o el tiempo de terapia, considerándose verdaderas reacciones idiosincrásicas.

Las reacciones hepáticas las han clasificado como silentes y, sintomáticas ⁽¹⁴⁾ considerándose como silentes elevaciones transitorias de las transaminasas o fosfatasa alcalinas.

Las sintomáticas ocurren principalmente durante los primeros meses de tratamiento. En nuestro estudio encontramos 3 pacientes con reacciones adversas, todos tomaban Ketoconazol.

En cuanto a los efectos colaterales de la Griseofulvina en su mayoría poco frecuentes, los más usuales son cefalea síntomas gastrointestinales.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾

En los pacientes estudiados por nosotros no encontramos reacciones adversas a la Griseofulvina.⁽²¹⁾

Habiéndose demostrado en los últimos años que la efectividad terapéutica del Ketoconazol y la Griseofulvina es similar, y siendo la Griseofulvina relativamente inocua, no debemos dudar en ésta como primera opción, dejando el Ketoconazol como tratamiento alternativo o usándolo en aquellas patologías donde no actúa la Griseofulvina (pitiriasis versicolor, candidiasis).

BIBLIOGRAFIA

1. Artis, E., Odle, B. and Torres, H.: Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance. Arch. Dermatol. 117: 16-19, 1981.

curación clínica en 59% de una serie de 46 pacientes tratados con Ketoconazol.

En el año 1981 aparece un reporte de Griseofulvino-resistencia en dermatofitosis in vivo e in Vitro ⁽¹⁾, posteriormente Robertson y cols. demuestran la eficacia del Ketoconazol en estos casos como droga alternativa.⁽²²⁾⁽⁶⁾⁽¹²⁾

El uso del Ketoconazol aún está limitado en niños.⁽⁹⁾



Foto No. 4:
Tinea cruris 3 semanas de tratamiento con Ketoconazol.



Foto No. 5:
Tinea corporis curada. Tratada con Griseofulvina.

2. Becker, L.: Griseofulvin. *Dermatologic Clinics* 2: 115-119, 1984.
3. Blank, H. and Roth, F. et al: Griseofulvin for the systemic treatment of dermatomycoses. *J.A.M.A.* 171: 2168-2173, 1959.
4. Blank, H. and Roth, F.: The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin. *Arch. Dermatol.* 79: 259-266, 1959.
5. Blank, H.: Commentary: Treatment of Dermatomycoses with Griseofulvin. *Arch. Dermatol.* 118: 835-836, 1982.
6. Cox, F., Stillier, R., South, D. and Stevens, D.: Oral Ketoconazole for dermatophyte infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 455-462, 1982.
7. Cucé, L., Salebían, A., Sampaiao, S.: Tratamiento sistémico das micoses superficiais pelo Ketoconazole. *An. bras. Dermatol.* 57 (1): 5-7, 1982.
8. De Felice, R., Johnson, D. and Galgiani, J.: Gynecomastia with Ketoconazole. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 19: 1073-1081, 1974.
9. Ginoburg, C., Me Craken, G. and Oísen, K.: Pharmacology of Ketoconazole suspensión in infants and children. *Antimicrobial. Agents and Chemotherapy.* 787-789, 1983.
17. Levine, H.: Ketoconazole in the management of fungal disease, New York, Adis Press, 1981.
18. Martins, C. R. and Francisco, D. A.: Estudio comparativo entre a cao do Ketoconazole e da Griseofulvina em dermatoficeas da pele glabia. *Act. Terap. Dermatol.* 6 (3): 149-152, 1983.
19. Padilha, A., Bartelli, C. y Rassi, D.: Tratamento das dermatomicoses com Ketoconazole por via oral. *An. Bras. Dermatol.* 59 (4): 202-208, 1984.
20. Pont, A., Willians, P., Azhar, S., et al: Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Archives of Internal Medicine* 142: 2137-2140, 1982.
21. Prazak, G., Ferguson, J., Cómer, J., et al.: Treatment of tinea pedis with Griseofulvin. *Arch. Dermatol.* 81: 821-826, 1960.
22. Robertson, M., Rich, P., Parker, F. and Manifin, J.: Ketoconazole in Griseofulvin-resistant dermatophytosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 224-229, 1982.
23. Rodríguez, H., Marcano, C. y Borelli, D.: Experiencia con Ketoconazol en el tratamiento de las micosis. *Dermatología Venezolana* 18: 241-248, 1980.
10. Goldforf, N. J. and Sulzberger, M. B.: Experiences in one hundred thirty-seven patients treated with oral Griseofulvin. *Arch. Dermatol.* 81: 859-862, 1960.
11. Graybill, J. and Craven, P.: Antifungal agents used in mycoses. systemic. Activity and Therapeutic use. *Drugs* 25: 41-62, 1983.
12. Hay, R. and Clayton, M.: Treatment of chronic dermatophyte infections. Use of Ketoconazole in Griseofulvin treatment failures. *Clin. Exp. Dermatol.* 7: 611-617, 1982.
13. Henry, J.: Ketoconazole. *Dermatologic Clinics.* 2: 121-127, 1984.
14. Janssen, P. and Symoens, J.: Hepatic reactions during Ketoconazole treatment. *American Journal of Medicine* 74: 80-85, 1983.
15. Jones, H., Simpson, J. and Artis, W.: Oral Ketoconazole: An effective and safe treatment for dermatophytosis. *Arch. Dermatol.* 117: 129-134, 1981.
16. Legendre, R. and Steltz, M.: Multicenter, double-blind comparison of Ketoconazole and Griseofulvin in treatment of infections due to dermatophytes. *Rev. Infec. Dis.* 2: 586-591, 1980.