

## EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DE TOLMICEN VERSUS CLOTRIMAZOL EN TRATAMIENTOS DE TIÑAS DE LA PIEL

Isabel Moreno Vivanco

Servicio Dermatología, Hospital Regional de Valdivia.  
Instituto de Especialidades, Universidad Austral de Chile.

Laura Otth Rademacher

Unidad de Micología, Instituto de Microbiología Clínica,  
Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Pablo Frick O'Ryan

Servicio Dermatología, Hospital Regional de Valdivia.  
Instituto de Medicina, Universidad Austral de Chile.

### SUMMARY

A controlled double-blind study was carried out in 29 patients affected with dermatomycosis, comparing the activity and tolerability of a new agent -Tolciclate- with Clotrimazol.

16 patients were treated with Tolciclate 1% and 13 with Clotrimazol 1% cream applied three times a day for 4 weeks.

Clinical and mycological examinations were carried out weekly during the treatment. *T. mentagrophytes* (52%), *M. furfur* (20%), *M. canis* (10%), *T. rubrum* (13%) and *E. floccosum* (4%) were the strain of fungi most commonly observed.

At the end of study cures were achieved in the 2nd - 4th weeks for Tinea corporis, *T. cruris* and Pityriasis versicolor. For Tinea pedis it was seen about 8th - 20th weeks.

It concludes of the efficacy and tolerability of both treatments.

### RESUMEN

Se efectuó un estudio controlado doble-ciego en 29 pacientes afectados de dermatomicosis, comparando la actividad del nuevo agente Tolmicen versus Clotrimazol.

Dieciseis pacientes fueron tratados con Tolmicen al 1% y 13 con Clotrimazol al 1%, en crema, aplicado 3 veces al día durante 4 semanas.

Los exámenes clínicos y micológicos fueron realizados durante el tratamiento. Los agentes etiológicos fúngicos más comunmente observados fueron *T. mentagrophytes* (52%), *M. furfur* (20%), *M. canis* (10%), *T. rubrum* (13%) y *E. floccosum* (4%).

La cura se logró entre la 2a. y 4a. semana para tinea corporis, *cruris* y pitiriasis versicolor. Para tinea pedis la cura se observó entre las 8 y 20 semanas.

Se confirma la eficacia y tolerancia de ambos tratamientos.

### INTRODUCCION

Tolciclato es un derivado del ácido tiocarbámico que químicamente corresponde al 0-(1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 4 metanoftalen-6-il) m, N-dimetiltiocarbanilato (1). Los estudios in vitro han demostrado una inhibición del 100% de las cepas de dermatofitos a concentraciones iguales o inferiores a 0.08 µg/ml. (2).

Diferentes trabajos clínicos nacionales y extranjeros han evidenciado una buena eficacia clínica en las distintas micosis cutáneas. Por ejemplo, Raggio y col. obtuvieron un 92,5% de curación en pacientes

portadores de *P. versicolor* tratados con Tolciclato, a la segunda semana de tratamiento. En una investigación multicéntrica, Intini y col. (4) usaron Tolciclato en crema y loción al 1% encontrando una buena respuesta en las diferentes dermatomicosis. Estos últimos resultados han sido confirmados por Battaglia y col. (5).

Es importante hacer notar que Tolciclato, a las dosis empleados in vivo, no posee otras actividades farmacológicas excluyendo la micótica, por lo que su tolerancia y escasa toxicidad lo hacen apropiado para terapias prolongadas.

Por estos antecedentes hemos considerado apropiado realizar un estudio comparativo entre

Tolmice y Clotrimazol, con el fin de evaluar su eficacia en el tratamiento tópico de tiña de piel analizando la respuesta clínica, de laboratorio y posibles efectos colaterales de ambos medicamentos.

## PACIENTES Y METODO

Se efectuó un estudio micológico con confirmación microbiológica a 73 pacientes que consultaron espontáneamente en el Servicio de Dermatología y Venéreas del Hospital Regional de Valdivia, entre Marzo de 1985 y Marzo de 1986.

De éstos se seleccionó para el estudio a 29 portadores de micosis de larga evolución, que cumplieron los siguientes requisitos:

- Los portadores de *T. corporis* o *T. cruris*: seguimiento clínico y de laboratorio semanal, mínimo por 2 semanas.
- Los portadores de *T. pedis*: seguimiento clínico y de laboratorio mensual, mínimo por 2 meses.
- Los portadores de *P. versicolor*: seguimiento clínico y de laboratorio mínimo por 3 semanas.

Por otra parte, mediante una anamnesis exhaustiva, se investigó la presencia de factores predisponentes tales como hiperhidrosis, ambientes húmedos y contacto con animales. Se registró, la presencia de diabetes, obesidad, mesenquimopatías, tratamientos esteroidales y otras alteraciones cutáneas. Los 29 pacientes seleccionados fueron asignados al azar a 2 grupos paralelos de tratamiento: uno de 16 individuos que recibieron Tolclato en crema al 1%, tres veces al día y otro con los 13 restantes que recibieron Clotrimazol en crema al 1%, tres veces al día. Todos ellos estaban sin tratamientos antimicóticos previos por un tiempo mínimo de seis meses.

La asignación de cada tratamiento se hizo con doble ciego, de tal modo que ambos fármacos eran indistinguibles entre sí tanto para el médico que lo aplicaba como el paciente que lo recibía.

El tiempo de tratamiento asignado a ambos grupos varió según el agente. Los pacientes con tiña de piel lampiña (*T. corporis*, *T. cruris* o *P. versicolor*) fueron tratados durante 3 semanas como mínimo, y los con *T. pedis*, durante 8 semanas.

La evaluación fue clínica y microbiológica, exigiéndose un mínimo de 2 semanas de tratamiento para efectuarla. La clínica consistió en registrar la presencia de descamación, prurito, eritema, vesículas, fisuras, dolor y ardor, y la microbiológica consistió en: a) un examen microscópico directo de las escamas, ya sea fijando la muestra en plasma o suero y tiñendo con azul de metileno (para *P.*

*versicolor*), o usando KOH al 20% (para las restantes entidades) y b) cultivos en agar Sabouraud glucosado, DTM y Lactrimel, a 28°C por 15 días con excepción de *P. versicolor*.

Se buscó la negativización de los exámenes de laboratorio en controles semanales para pacientes con tiña de piel lampiña y en controles mensuales para *T. pedis*, hasta completar el tiempo de tratamiento asignado.

La ponderación de la signología y sintomatología clínica estuvo basada en una escala arbitraria donde 0 = normal, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = intenso.

La evaluación general del tratamiento fue la siguiente:

SANO: Síntomas y signos clínicos, estudio micológico directo y cultivos negativos.

SIN VARIACION: Clínica, examen micológico y cultivo igual que al ingreso.

Tanto el médico como el paciente efectuaron una valoración subjetiva de la aceptabilidad del fármaco, utilizando la escala siguiente: Excelente - Bueno - Regular y Malo.

La evaluación estadística entre ambos regímenes terapéuticos fue llevada a cabo utilizando el  $\chi^2$  con la corrección de Yates para muestras reducidas.

## RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a edad, sexo, factores predisponentes y tiempo de evolución. El grupo Tolclato concentró más formas recidivantes (50,0%) que el grupo de Clotrimazol (15,4%). Las formas agudas en el grupo Tolclato tuvieron el 50,0% y en el grupo Clotrimazol 84,6% (Tabla N° 1).

TABLA N° 1

Características de pacientes tratados con Tolclato versus Clotrimazol en tiñas de piel.

	Tolclato = 16	Clotrimazol = 13
Edad (x años)	26,6	26,2
Sexo (Masculino/Femenino)	9/7	7/6
Formas Clínicas (agudas/recid.)	8/8	11/2
Factores predisponentes (N°)	13	9
Tiempo Evolución (x meses)	7,4	4,8

La distribución de las formas clínicas en los dos grupos terapéuticos no difiere significativamente, observándose en ambos un mayor porcentaje de portadores de *T. pedis* (Tabla N° 2).

TABLA N° 2

Formas clínicas en dos grupos de pacientes portadores de tiña de piel

	Tolciclato	Clotrimazol
Tiña corporis	4	5
Pitiriasis versicolor	4	2
Tiña pedis	7	6
Tiña cruris	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>13</b>

Ambos grupos no difieren significativamente en cuanto a la estructura de especies de hongos aislados mediante cultivo. En general, el número mayor de casos, correspondió a infecciones por *T. mentagrophytes* y *M. furfur* con un 50 y 25% respectivamente para Tolciclato. En el grupo Clotrimazol estos porcentajes alcanzaron al 53,8 y 15,3% (Tabla N° 3).

TABLA N° 3

Resultados de los cultivos en los dos grupos terapéuticos de pacientes con tiña de piel

	N°	Tolciclato (o/o)	N°	Clotrimazol (o/o)
<i>Tricophyton rubrum</i>	3	18,7	1	7,4
<i>Tricophyton mentagrophytes</i>	8	50,0	7	53,8
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	6,2	0	0,0
<i>Microsporum canis</i>	0	0,0	3	23,0
<i>Malassezia furfur</i>	4	25,0	2	15,3

La signología y sintomatología desaparecieron a la cuarta semana en todos los pacientes (Tablas 4 y 5), excepto un enfermo en cada grupo, portador de *T. rubrum* palmar que fue tratado con Tolciclato y el otro, portador del mismo agente, en la región plantar tratado con Clotrimazol. Estos dos pacientes mantenían sus cultivos positivos a la cuarta semana de tratamiento.

Por otra parte, en dos enfermos clínicamente sanos, el raspado de sus escamas reveló cultivos positivos al control de la cuarta semana. Ambos correspondieron a *T. mentagrophytes* de localización pedis (Tolciclato) y corporis (Clotrimazol).

TABLA N° 4

Evolución de la signología presente en los dos grupos terapéuticos desde el ingreso hasta la cuarta semana.

FARMACOS	SIGNOLOGIA (o/o Pacientes)									
	ERITEMA		DESCAMACION		EXUDACION		FISURACION		ALT. PELO	
	Ingreso	4a.Sem.	Ingreso	4a.Sem.	Ingreso	4a.Sem.	Ingreso	4a.Sem.	Ingreso	4a.Sem.
Tolciclato	50	0	87,5	7,1	12,5	0	37,5	0	0	0
Clotrimazol	54	0	81,2	7,5	23,0	0	61,5	0	7,4	0

TABLA N° 5

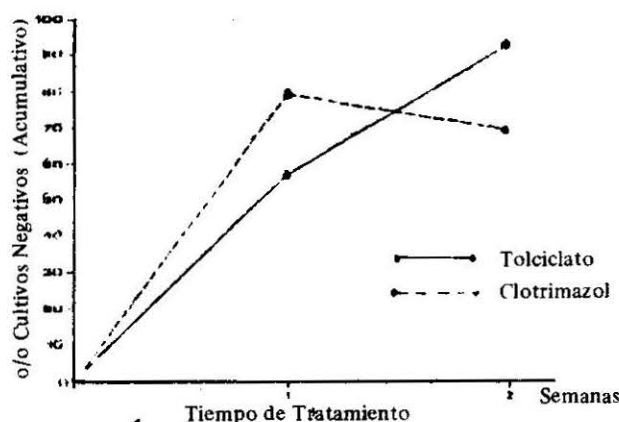
Evolución de los síntomas en dos grupos de pacientes portadores con tiña de piel.

Tratamiento	SINTOMATOLOGIA (N° / o/o)			
	PRURITO		ARDOR	
	Ingreso	4a.Sem.	Ingreso	4a.Sem.
Tolciclato	9 (56%)	0 (0%)	4 (25%)	0 (0%)
Clotrimazol	8 (61%)	0 (0%)	3 (23%)	0 (0%)

Al término del tratamiento, la negativización general de los exámenes micológicos fue de un 93,7% para Tolciclato y de un 92,3% para Clotrimazol. La eficacia de ambos fármacos se manifestó particularmente en el elevado número de pacientes que esterilizaron sus cultivos en la segunda semana de terapia el que fue de un 93% para Tolciclato y 69% para Clotrimazol. Fig. N° 1.

FIG. N° 1

Negativización de cultivos en pacientes con dermatomycosis (o/o Acumulativo)



Las especies que resultaron ser más resistentes a la negativización de sus exámenes entre la segunda y la cuarta semana fueron las siguientes: Para Tolci-

clato; *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. Para Clotrimazol; *M. canis* y *T. mentagrophytes*.

Los seis pacientes portadores de *P. versicolor* seguidos en forma semanal, mediante exámenes micológicos directos, presentaron una negativización del 33% con ambos esquemas de tratamiento entre la primera y segunda semana y en su totalidad en la cuarta semana.

Una apreciación global de ambos esquemas de tratamiento, considerando las modificaciones clínicas, micológicas, recidivas y efectos colaterales, dió los siguientes resultados:

TABLA N° 6

Evaluación global subjetiva de aceptación farmacológica de los tratamientos.

Evaluación	TRATAMIENTO			
	Tolciclato		Clotrimazol	
	N°	o/o	N°	o/o
Excelente	5	31	2	15
Bueno	4	26	5	38
Regular	2	12	3	24
Malo	0	0	0	0
No consignado*	5	31	3	23

\* Corresponde a pacientes que durante el tratamiento estaban negativos desde el punto de vista micológico. Habían completado tratamiento pero no habían regresado al control del primer mes en el cual se realizó la evaluación global.

Recidiva se presentó en dos casos del grupo Tolciclato (12,5%): una *T. pedis* por *T. mentagrophytes* y una *T. corporis* por *T. rubrum* y en dos casos del grupo Clotrimazol (15,4%): una *T. corporis* por *T. mentagrophytes* y una *T. pedis* por *T. rubrum*.

### Fracasos Terapéuticos

Tolciclato: Un caso de *T. rubrum* de localización palmar que a la tercera semana no negativizó sus cultivos y debió recibir tratamiento oral.

Clotrimazol: Un caso de *M. canis* de localización corporis que a la tercera semana no negativizó sus cultivos y también requirió terapia oral.

## DISCUSION

Entre los numerosos agentes antimicóticos que han aparecido en nuestro país, Tolmice ha sido motivo de varios estudios nacionales en los últimos tres años. Así por ejemplo, L. Zaror y col. (6), L. Salamanca y col. (7) han presentado estudios microbiológicos del fármaco determinando las concentraciones inhibitorias mínimas para diferentes concentraciones del fármaco (0,01 - 5,12  $\mu\text{g/ml}$ ) en cepas replicadas en agar Sabouraud glucosado y agar Müller-Hinton respectivamente. Ambos autores concluyen que CIM iguales o inferiores a 0,08  $\mu\text{g/ml}$ . —concentración que alcanza el fármaco en la piel— inhiben la mayoría de las cepas analizadas.

En 56 enfermos portadores de Pitiriasis versicolor, Raggio X. y col. (3) comparó la eficacia de Tolmice frente a Tolnaftato en una experiencia de doble ciego. Los resultados obtenidos demostraron que a la segunda semana de tratamiento, el 92,5% de los pacientes tratados con Tolmice negativizaron sus exámenes micológicos en comparación al 64% de los enfermos tratados con Tolnaftato. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

La acción de Tolmice en diferentes cuadros de dermatomycosis fue también analizada por Raggio, X. (8) en una experiencia abierta en 42 casos, encontrando un porcentaje de mejoría a la octava semana de tratamiento de un 80,5%. Hubo solamente 3 Tineas manuum refractarias al tratamiento,

de las cuales una de ellas presentó una micosis palmar unilateral con un 100% de superficie comprometida y las otras dos, eran micosis palmoplantar de mediana extensión.

Los resultados de este estudio controlado confirman los obtenidos por otros autores extranjeros con el uso de Tolmice en diferentes formas de Tineas, con un porcentaje de curación superior al 90% (9, 10). Ambos medicamentos fueron eficaces en mejorar la sintomatología especialmente el prurito, el que constituye la molestia más frecuente en estos pacientes. Hay que destacar que los enfermos tratados presentaban micosis cutáneas de larga duración, asociada a humedad ambiente y contacto con animales que potencian las posibilidades de contagio y proliferación micótica.

Es interesante hacer notar que de los diferentes microorganismos aislados en nuestros pacientes, *T. mentagrophytes* representó el 50%. Otros estudios dan una mayor incidencia de *E. floccosum* en sus pacientes, lo que podría deberse a la distribución geográfica distinta para las diferentes especies de dermatofitos o a la concentración provocada por el escaso número de muestras estudiadas.

En síntesis, se puede concluir que ambos medicamentos resultaron igualmente efectivos en el tratamiento tópico de Tineas de piel, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos, lo que unido a la baja incidencia de recidivas y efectos colaterales, los mantiene como fármacos de elección en las distintas variedades de Tineas.

## REFERENCIAS

- Melloni P., Metelli R., Vecchiotti V., Logemann W., Castellino S., Monti S., De Carneri I. (1974). New Antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry-Chimica Therapeutica* 9: 26.
- De Carneri I., Bianchi A., Monti A., Mendelli V. (1978). Actividad de Tolmice y otros modernos antimicóticos sobre los dermatofitos. *Prensa Med. Mex.* 18: 230-235.
- Raggio X. Estudio comparativo de la actividad de un nuevo antimicótico —Tolmice— en Pitiriasis versicolor. (Comunicación personal).
- Intini C., Battaglia A., Mangiarotti A.M., Vivaro D., Sacchetti G. (1980). Multicentre clinical study with Tolmice in the local treatment of skin mycoses in 1083 patients. *Pharmatherapeutica* 2: 439.
- Battaglia A., Intini C., Perbellini A., Guglielminetti M., Vivaro D., Sacchetti G. (1982). Tolmice in the local treatment of skin candidiasis: a double-blind controlled multiclinic trial versus Clotrimazole. *J. Int. Med. Res.* 10: 367-374.
- Zaror, L., Mutizabal I., Otth, L. (1984) Actividad in vitro de Tolmice (Tolmice<sup>®</sup>) sobre 71 cepas de hongos aislados en Valdivia (Chile). *Bol. Mic.* Vol. 1: 205-209.
- Salamanca L., Díaz M.C. (1984) Sensibilidad de Dermatofitos a Tolmice. VII Congreso Chileno de Microbiología. Valdivia, 23-26 Octubre.
- Raggio X. Eficacia clínica de un nuevo antimicótico (Tolmice) en Dermatomycosis. (Comunicación personal).
- Magaña L.M., Hojyo T., Domínguez S. (1976) Dermatomycosis. Empleo de un nuevo antimicótico (Tolmice) y resultados terapéuticos. *Prensa Med. Mex.* 41: 275-278.
- De Carneri I. et al. (1976). Tolmice against dermatophytes. *Arzneim Forsch.* 26: 769-772.
- Grixoni F., Lorenzoni A., Nuzzo L. (1979). Sperimentazione d'un nuovo preparato antimicotico per uso topico il Tolmice. *G. Mal. Infeti.* 31: 165-169.