

Estudio de eficacia y seguridad de sertaconazol crema 2% en tratamiento de tiña de los pies

Sertaconazole cream 2%. Efficacy and safety in *tinea pedis*

*Alexandro Bonifaz, *Javier Araiza, **Silvia Ramírez Dovala, ***Rosa María Ponce Olivera

* Departamento de Micología; Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD

** Residente de cuarto año

*** Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD

RESUMEN

ANTECEDENTES: las dermatofitosis son infecciones de los tejidos queratinizados, causadas por hongos dermatofitos. La tiña de los pies es la micosis superficial más frecuente en nuestro medio. El sertaconazol es un derivado imidazólico de tercera generación, de amplio espectro para tratamiento de tiñas, candidosis y pitiriasis versicolor, con buena tolerabilidad. Es altamente efectivo en las principales micosis superficiales.

OBJETIVO: se realiza estudio para valorar la eficacia y seguridad del nitrato de sertaconazol 2% en la tiña de los pies.

MATERIAL Y MÉTODOS: se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de tiña de los pies, a los que se dio esquema de tratamiento de 1 aplicación diaria, por 4 semanas, y seguimiento de 4 semanas más.

RESULTADOS: se aislaron dos agentes etiológicos: *Trichophyton rubrum* en 93% y *Trichophyton interdigitale* en 7%. Se obtuvo respuesta al tratamiento con curación total clínica y micológica en 86%; mejoría en 6.33% y fracaso terapéutico en 6.33%. No se obtuvo ningún efecto colateral.

CONCLUSIONES: el sertaconazol es un imidazol de tercera generación que se considera una nueva alternativa para el tratamiento de tiña de los pies por su alta eficacia y seguridad.

PALABRAS CLAVE: tiña de pies, sertaconazol, imidazol, *Trichophyton rubrum*.

ABSTRACT

BACKGROUND: Dermatophytoses are keratin tissue infections caused by dermatophytes. *Tinea pedis* is the most prevalent dermatophytose. Sertaconazole is a wide-spectrum, third generation imidazole, with a good efficacy and safety profile for tinea, pityriasis versicolor and candidiasis.

OBJECTIVE: to assess the efficacy and safety of sertaconazole in *tinea pedis*.

MATERIAL AND METHODS: 30 patients with clinical and mycological diagnosis of *tinea pedis* were treated with sertaconazole cream 2% topically once daily for 4 weeks, and follow up of 4 weeks.

RESULTS: Two etiologic agents were isolated in this study: *Trichophyton rubrum* in 93%, and *Trichophyton interdigitale* in 7%. All patients completed the study: Clinical and mycological cure in 86%, improvement in 6.33%, and failure in 6.33%. No side effects were reported.

CONCLUSION: Sertaconazole is a third generation imidazole considered as a new treatment for *tinea pedis*, with high efficacy and excellent safety.

KEY WORDS: Tinea pedis, sertaconazole, imidazole, *Trichophyton rubrum*.

Introducción

Las dermatofitosis, comúnmente conocidas como tiñas, son un conjunto de infecciones micóticas superficiales causadas por un grupo de hongos denominados dermatofitos, entre los que se incluyen los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos son hongos que causan infecciones en tejidos queratinizados, por lo que pueden

ocasionar infecciones en piel, pelo y uñas. Se adquieren por contacto directo con otras personas, animales, o bien del propio suelo, e indirectamente por fómites. Las dermatofitosis se encuentran entre las dermatosis con mayor prevalencia en los humanos. Se estima que de 10% a 15% de la población mundial se encuentra infectada.¹⁻³

CORRESPONDENCIA

A. Bonifaz. ■ a_bonifaz@yahoo.com.mx

Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD. Dr. Balmis 148, col Doctores, CP 06720, México DF

De acuerdo con el Consenso Nacional de las Micosis, las dermatofitosis se hallan dentro de las diez dermatosis más frecuentes, constituyen del 70% al 80% de todas las micosis, y tienen una frecuencia del 5% de la consulta dermatológica.³ La tiña de los pies es la micosis superficial más frecuente en nuestro medio. Ocupa del 30% al 45% en frecuencia dentro de las dermatofitosis, teniendo como principal agente etiológico la *Trichophyton rubrum* en 85%, al que le sigue *Trichophyton mentagrophytes* en 10%, y *Epidermophyton floccosum* en 5%. Afecta en mayor proporción a la población adulta entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, predominando en el sexo masculino 6:4. Es importante señalar que, en pacientes pediátricos con síndrome de Down, la incidencia de tiña de pies y uñas es mayor que en la población general.^{3,4}

Esta enfermedad se presenta típicamente como una dermatosis eritematosa, descamativa y pruriginosa. Los síntomas, en la mayoría de las ocasiones, se relacionan con la severidad de la infección. Es una condición común que si no es tratada adecuadamente puede ocasionar complicaciones como extensión de las lesiones, otros tipos de dermatofitosis, onicomicosis y hasta procesos de celulitis.^{5,6}

Presenta tres formas clínicas: interdigital (la forma más frecuente), vesiculosa (la más pruriginosa), e hiperqueratósica (la más crónica), aunque también se han descrito formas mixtas de estas presentaciones.⁷ Cada una de ellas es importante para la selección y el tiempo de tratamiento.

Dentro de la terapia para el manejo de las tiñas se encuentran diversos grupos como los imidazoles, triazoles, bencilaminas, alilaminas e hidroxipiridonas. Los antimicóticos tópicos –como clotrimazol, miconazol, terbinafina y tolnaftato– suelen ser efectivos y seguros, pero la cura clínica y micológica completa se dificulta debido a que las recaídas e infecciones crónicas son comunes. De-

bido al incremento en la patogenicidad de muchos de los microorganismos que causan estas infecciones, así como a la reducida sensibilidad de éstos a los antifúngicos tradicionales,¹ se ha propuesto el desarrollo de nuevos antimicóticos.

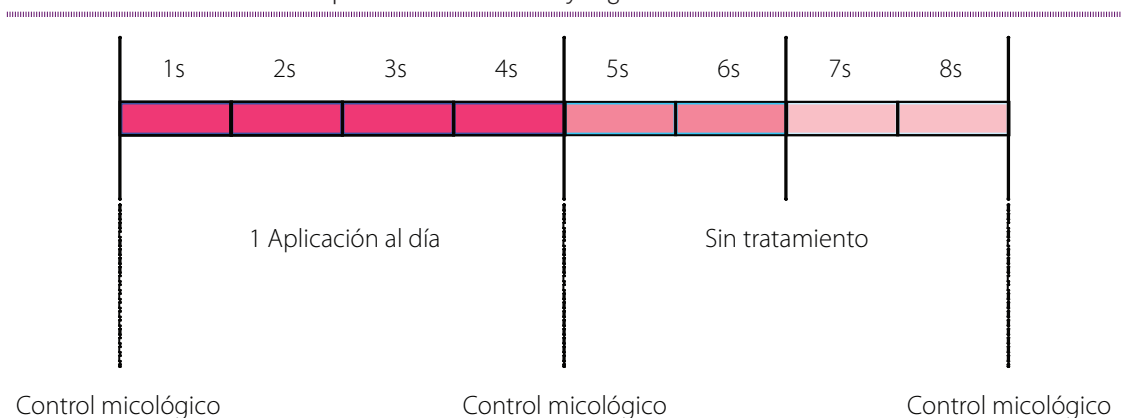
El nitrato de sertaconazol ha sido descrito como un imidazol benzotifeno de tercera generación, de amplio espectro contra levaduras, dermatofitos, hongos filamentosos y bacterias asociadas a infecciones cutáneas, por lo que se utiliza para el tratamiento de diversas tiñas, candidosis y pitiriasis versicolor. Su acción antimicótica radica en tener acción fungistática y fungicida, con una amplia perdurabilidad en piel, hasta de 72 horas. Su mecanismo de acción es por inhibición del citocromo p-450, del cual depende la síntesis de ergosterol, principal componente de la membrana fúngica. Su farmacodinamia se ha descrito con buena tolerabilidad, pocos efectos colaterales y es altamente efectivo en las principales micosis superficiales.^{1,8-10}

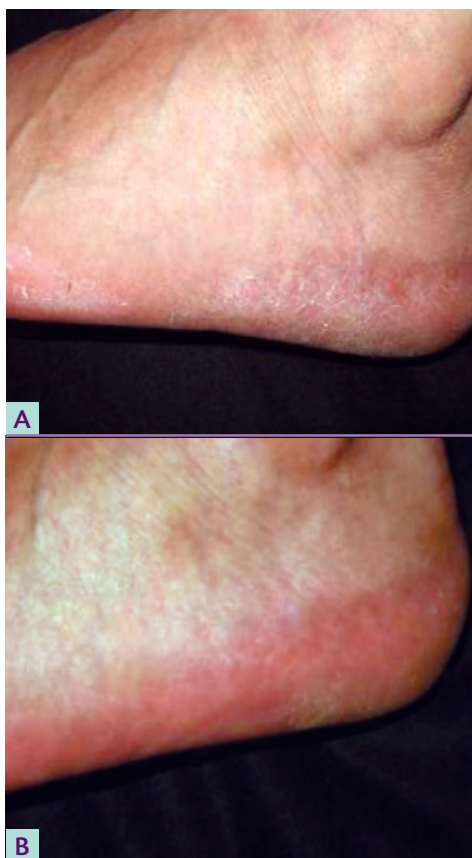
El presente estudio tiene como objetivo valorar la eficacia y la seguridad del nitrato de sertaconazol al 2% en pacientes con tiña de los pies.

Material y métodos

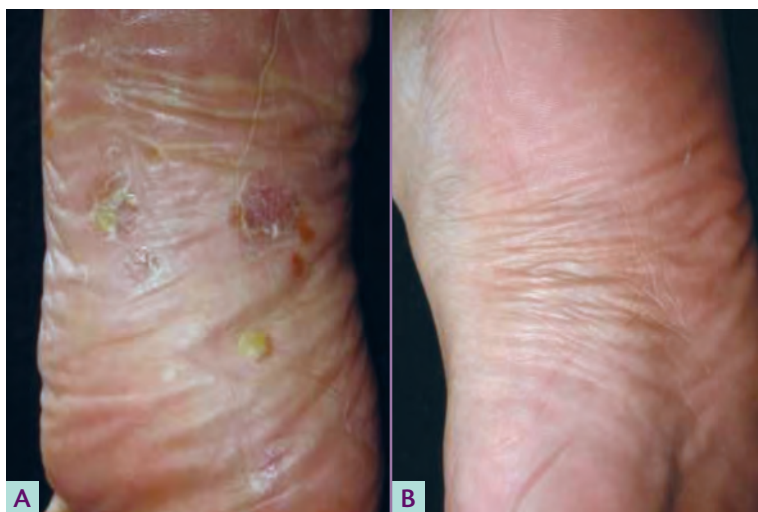
Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, abierto y no comparativo, con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad del sertaconazol en crema al 2% en pacientes con tiña de los pies, variedades interdigital, vesiculosa e hiperqueratósica leve. Dentro de los criterios de inclusión se incorporaron pacientes con edad mayor a 18 años, hombres y mujeres, con tiña de los pies comprobada clínica y micológicamente mediante examen directo (KOH 10%) y cultivos en medios de Sabouraud simple y con antibióticos. A todos los pacientes se les solicitó la firma de un consentimiento informado y se les realizó historia clínica completa. Los criterios de no inclusión al estudio fueron:

Esquema de tratamiento y seguimiento del estudio





Fotografía 1. A) Tiña de los pies basal (hiperqueratósica). B) Después de tratamiento y seguimiento del sertaconazol crema.



Fotografía 2. A) Tiña de los pies basal (hiperqueratósica e interdigital). B) Después de tratamiento y seguimiento del sertaconazol crema.

pacientes que hubieran recibido antimicóticos tópicos dentro de las cuatro semanas previas al estudio, o bien sistémicos tres meses antes del mismo; mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, así como aquellos que presentaron tiñas de los pies impetiginizadas y formas hiperqueratósicas severas. Tampoco se incluyeron pacientes con historia de hipersensibilidad al medicamento o con poco apego al manejo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no cooperaran con el estudio, que alteraran las indicaciones terapéuticas y que abandonaron el mismo. Los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron incluidos en el estudio. El esquema de tratamiento fue de 1 aplicación diaria del medicamento por 4 semanas. Se llevó a cabo un seguimiento (clínico y micológico) de 4 semanas sin medicación (gráfica 1).

La evaluación clínica de los pacientes se realizó con base en medición de prurito, eritema y descamación que presentaron, según la siguiente escala: 3=curación (total); 2= Mejoría; 1= leve mejoría; 0= sin cambios; y -1= empeoramiento.

Los pacientes se evaluaron clínicamente y con estudios micológicos al inicio (basal), final (a las 4 semanas) y de seguimiento (1 mes después) (fotografía 1). Además, se les interrogó en cada visita sobre los probables efectos adversos que hubiesen presentado durante su periodo de tratamiento.

Análisis estadístico: el tamaño de la muestra estuvo determinado por el tiempo de reclutamiento (3 meses). Los datos obtenidos se presentan en valores porcentuales y gráficos de histogramas.

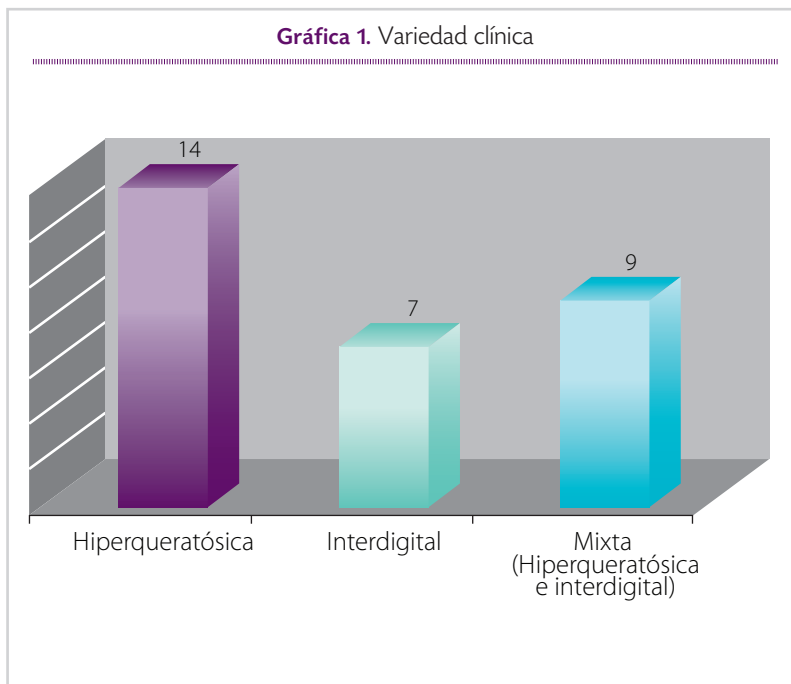
Resultados

Se incluyeron 30 casos de tiña de los pies, comprobados clínica y micológicamente, de los cuales 18 fueron hombres y 12 mujeres. El paciente menor fue de 18 años, el mayor de 62, con un promedio de 32,5 años. Los 30 pacientes incluidos en el estudio completaron su tratamiento, por lo que fueron incluidos en el análisis de eficacia.

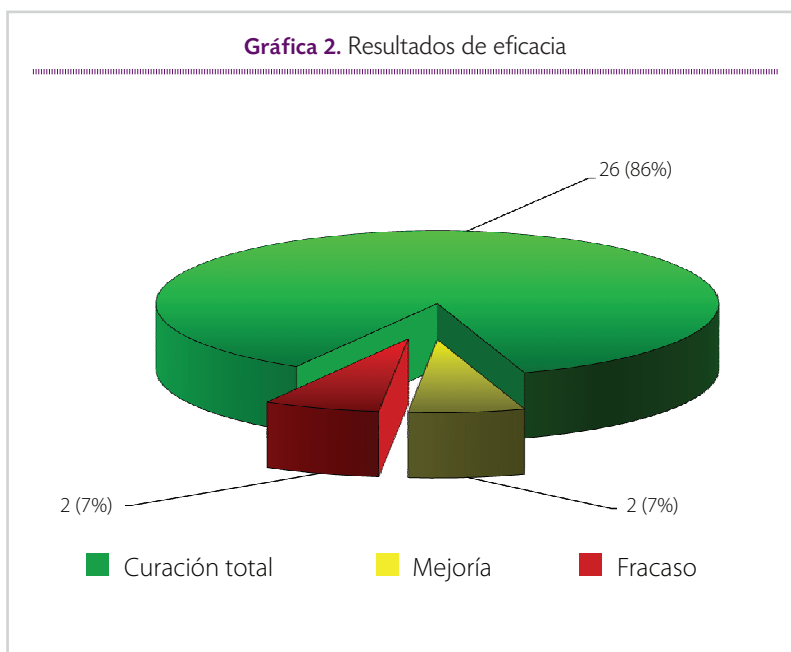
Los pacientes incluidos presentaron 3 variedades clínicas: 7 pacientes con forma interdigital; 14 con forma hiperqueratósica, y 9 con forma mixta (interdigital + hiperqueratósica). El número de casos esquematizado se presenta en la gráfica 1. Dentro de los agentes etiológicos se aisló *T. rubrum* en 28/30 casos (93,33%), y *T. interdigitale* en 2/30 casos (6,66%).

Los reportes de prurito, eritema y descamación se encontraron en 2 pacientes (6,66%). Se obtuvo curación clínica al final del tratamiento (semana 4), siendo el prurito el síntoma que más predominó en ambos casos. No se reportaron efectos adversos en el grupo de pacientes estudiado.

Gráfica 1. Variedad clínica



Gráfica 2. Resultados de eficacia



La respuesta clínica y micológica, es decir curación total (sin datos clínicos y estudios micológicos negativos) al final del seguimiento, fue de 26/30 pacientes (86.6%); 2/30 pacientes (6.66%) con mejoría, con datos clínicos positivos y estudios micológicos negativos; 2/30 pacientes (6.66%) con datos clínicos y estudios micológicos positivos, lo que se representa en la fotografía 3. De acuerdo con lo anterior, se obtuvo curación micológica en 28 casos (93.33%). No se realizaron otros estudios de extensión a los pacientes (gráfica 2 y fotografías 1 y 2).

Discusión

Las dermatofitosis o tiñas son un conjunto de micosis superficiales que afectan piel y anexos. Son adquiridas del ambiente, animales, o del hombre. Se presentan de cabeza a pies y toman su nombre del lugar afectado.³ La tiña de los pies o *tinea pedis* es una infección por dermatofitos en el área de los pies, que tiene una frecuencia del 30% al 45% dentro de las dermatofitosis. Afecta en mayor proporción al sexo masculino dentro de la 3ª a la 4ª décadas de la vida, aunque un pequeño porcentaje se ha reportado en pacientes escolares, entre 4% y 8%. Se ha visto una mayor relación de pacientes en contacto con climas húmedos, sudoración excesiva y uso de zapato de plástico cerrado; se ha observado que los artroconidios tienen capacidad de sobrevivir en superficies húmedas hasta por 12 meses, de ahí su capacidad infectante.^{3,4} El principal agente etiológico en la mayor parte del mundo, incluido nuestro medio, es *Trichophyton rubrum*, seguido de *Trichophyton interdigitale* (*T. mentagrophytes*). Esta entidad se puede encontrar concomitante con otras como la tiña inguinal, corporal, de mano y la onicomicosis.^{3,4,9,10}

Dentro de las formas clínicas se encuentra la interdigital, que se presenta con maceración, descamación y fisuras en las áreas interdigitales, se asocia comúnmente a hiperhidrosis. El sitio más afectado es entre el 4º y 5º dedos, la infección se puede extender a las áreas adyacentes. La forma hiperqueratósica presenta eritema bien delimitado con pápulas, escama fina blanquecina e hiperqueratosis en plantas y áreas laterales del pie. Ambos pies pueden afectarse, no obstante es común la

forma unilateral. La forma vesiculosa se caracteriza por presentar vesículas o ampollas de pared tensa y contenido seroso; al encontrar contenido seropurulento se debe pensar en una sobreinfección por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β del grupo hemolítico, *Pseudomonas aeruginosa* o *Candida albicans*. Esta forma clínica es la que presenta mayor asociación a la reacción tipo “ides” por hipersensibilidad. En ésta se encuentran lesiones a distancia, generalmente vesiculares, que habitualmente afectan las manos. Se debe realizar diagnóstico diferencial en la forma

interdigital con eritrasma, impétigo, queratolisis punteada e intertrigo candidósico. En la forma hiperqueratósica el diagnóstico diferencial se debe realizar con psoriasis, dermatitis por contacto, dishidrótica y atópica, queratolisis punctata y queratodermias palmo plantares; y en la vesiculosa con impétigo ampolloso, dermatitis por contacto alérgica, eccema dishidrótico y otras enfermedades ampollosas.^{3,4,9}

Dentro del protocolo diagnóstico se debe llevar a cabo un examen directo en el que se observan las hifas propias de cada microorganismo, así como cultivo y observar con luz de Wood para realizar diagnóstico diferencial con eritrasma. Entre las complicaciones se encuentran: extensión de la dermatofitosis, celulitis, linfangitis y onicomycosis. Este tipo de dermatosis tiene un curso crónico, con exacerbaciones durante los meses de clima cálido, y la recurrencia es la regla si no se utiliza la profilaxis adecuada.^{3,4,9}

Los antimicóticos tópicos derivados azólicos tienen un amplio espectro de acción en infecciones causadas por dermatofitos y levaduras, pero también se los asocia con un alto índice de recaídas, y la recurrencia de los síntomas una vez terminado el tratamiento son comunes. Las infecciones no tratadas, o mal tratadas se traducen en cronicidad y causan un alto índice de morbilidad. El nitrato de sertaconazol es un imidazol benzotifeno de tercera generación que se utiliza como antimicótico tópico de amplio espectro, desarrollado para el tratamiento de infecciones cutáneas y de mucosas. Tiene un mecanismo de acción dual: primero, por la inhibición de la síntesis de ergosterol por el bloqueo de la vía enzimática del citocromo-p450, que actúa con el crecimiento celular; segundo, porque se liga directamente a los lípidos no esteroides en la membrana fúngica e interfiere con los ligandos de los contenidos intracelulares, lo cual ocasiona muerte celular. Debido a lo anterior, el sertaconazol es un agente fungicida y fungistático efectivo. Además, se han descrito propiedades antiinflamatorias al reducir la secreción de citocinas de linfocitos activados, lo cual produce un control en el componente inflamatorio de las dermatofitosis.^{1,11-13}

Haciendo un enfoque a nuestros resultados se obtuvo curación clínico-micológica del 93.33% de los casos, que es muy similar a lo reportado previamente en la literatura. Además, en estudios comparativos se ha encontrado que sertaconazol inhibe el crecimiento de los dermatofitos en mayor porcentaje comparado con otros azoles, encontrando superioridad en índices de curación de este imidazol sobre miconazol, clotrimazol y ketoconazol en estudios clínicos publicados.^{1,6,8}

Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento en pacientes con tiña de los pies (en todas sus localizaciones), y se ha encontrado que 1 a 2 aplicaciones diarias, por un periodo de 4 semanas, ocasiona curación micológica hasta en 70.3% a 88.8% de los casos, sin reportar efectos adversos. Por lo tanto, se define como un antimicótico bien tolerado, con una disminución en la sintomatología rápida, con promedio de 7 días (63.10%). Con esto se confirma su actividad antiinflamatoria, lo cual proporciona, además, una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes, un mayor apego al tratamiento y un porcentaje bajo de recidivas.^{10,11}

Sharma *et al*,¹ realizaron un estudio comparativo de sertaconazol vs miconazol en dermatofitosis en el que encontraron índices de curación clínica y micológica de 62.3% con sertaconazol y de 44.6% en el grupo de miconazol a las 2 semanas de tratamiento. En el caso de los síntomas relacionados, se encontró una mayor disminución del eritema, del prurito y el ardor a la primera semana de tratamiento en el grupo de sertaconazol, lo que se atribuye a las propiedades antiinflamatorias del medicamento, previamente descritas, que no se han encontrado en otros azoles. Dicha actividad antiinflamatoria contribuye a la eficacia en el tratamiento de las dermatofitosis, ya que disminuyen notablemente los síntomas relacionados en todos los casos. Además de que cuenta con reportes de buen perfil de seguridad para su aplicación tópica por tener una baja absorción sistémica y larga perdurabilidad en la piel, de hasta 72 hrs.¹

Ghaninejad *et al*,¹² en otro estudio comparativo de sertaconazol vs miconazol en dermatofitosis, reportan que el primero tuvo un inicio de acción más rápido en 23.60% de los casos, comparado con el segundo (20.00% a los 15 días de tratamiento). Ambos arrojaron índices de curación clínica y micológica en el 100% de los casos el día 43 del protocolo. En este estudio se reportan efectos secundarios en 22 pacientes del grupo de sertaconazol (5%), y 15 pacientes del grupo de miconazol (33.3%), siendo el prurito el síntoma más frecuente. De hecho, el prurito fue el síntoma más reportado (6.66% de los casos). Los autores reportan que el nitrato de sertaconazol fue superior al de miconazol en el efecto terapéutico temprano. Sin embargo, refieren que en su estudio se incluyeron otras micosis como tiña inguinal, de mano, corporal y de pies; y que en los reportes existentes de estudios de tiña de pies el sertaconazol siempre ha mostrado superioridad comparado con otros imidazoles tópicos. Alomar *et al*, encontraron superioridad del sertaconazol en curación clínica y micológica, tanto en las etapas tempranas como en las tardías de su estudio.^{13,14}

Los fracasos terapéuticos en nuestro estudio fueron respecto de las tiñas hiperqueratósicas por *T. rubrum*, debido a que probablemente se requiera de más tiempo de tratamiento. Consideramos que el agente etiológico juega un papel preponderante sobre la forma clínica, ya que se sabe que los casos hiperqueratósicos requieren más tiempo de tratamiento, o el uso concomitante de queratolíticos que disminuyan el grosor de la capa córnea. En comparación con los estudios revisados, en este grupo no se presentaron efectos colaterales. No obstante, se reportaron piel seca, eritema, ardor, prurito, irritación e hiperpigmentación en el 1% al 5% de los casos en grupos comparativos de sertaconazol vs miconazol, siendo el grupo de sertaconazol donde se encontró la incidencia más baja.^{1,7,13}

Conclusiones

El sertaconazol crema al 2% en el tratamiento de tiña de los pies fue efectivo con 86.6% de curación clínico-micológica. Los fracasos correspondieron a casos de tiñas hiperqueratósicas. El medicamento presentó buena seguridad en nuestro estudio, ya que no se presentó ningún efecto adverso y se evidenció el efecto antiinflamatorio al disminuir los síntomas desde los primeros días de tratamiento.

Por lo anterior, concluimos que sertaconazol es un imidazol de 3° generación, de amplio espectro, con gran penetración y perdurabilidad dérmica, hasta de 72 hrs, por lo que se aplica 1 vez al día y se considera una alternativa para el tratamiento de tiña de los pies por su alta eficacia y excelente seguridad.

REFERENCIAS

1. Sharma A, Saple DG, Surjushe A, Rao GR, Kura M, et al. "Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis". *Mycoses*. 2009. En prensa.
2. Degreff H; Heeres J; Borgers M. "Antifungal azoles for skin disorders". *Expert Opin Ther Patents* 2006; 16: 1235-1252.
3. Arenas R, Padilla Desgarenes M, Bonifaz A, López Martínez R, Welsh-Lozano O, et al. Micosis superficiales. Tercera revisión del Consenso Nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento. México, AMMM, AC, UNAM. 2005: 3-51.
4. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 3ª ed. México. McGraw-Hill. 2009:
5. Kircik LH. "Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis". *Cutis* 2009; 84: 279-283.
6. Ribotsky BM. "Sertaconazole nitrate cream 2% for the treatment of tinea pedis". *Cutis* 2009; 83: 274-277.
7. Gupta AK, Ryder JE, Chow M, Cooper EA. "Dermatophytosis: The management of fungal infections". *Skinmed* 2005; 4: 305-310.
8. Pfaller MA, Sutton DA. "Review of *in vitro* activity of sertaconazole nitrate in the treatment of superficial fungal infections". *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 147-152.
9. Wolff K; Allen-Johnson R. "Fungal Infections of the Skin and Hair". En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6ª edición, McGraw Hill, 2009: 221-2217.
10. Arenas R. "Dermatofitosis en México". *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 63-67.
11. Croxtall JD, Plosker GL. "Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology". *Drugs* 2009; 69: 339-59.
12. Savin R, Jorizzo J. "The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis". *Cutis* 2006; 78: 268-74.
13. Ghaninejad H, Gholami K, Hashemi P, Hajibabai M, Rahnar Z, et al. "Sertaconazole 2% cream vs Miconazole 2% cream for cutaneous mycoses: a double-blind clinical trial". *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 837-39.
14. Alomar C, Bassas S, Casas M, Crespo V, Ferrándiz C, et al. "Multi-centre double blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses". *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 767-73.

Conflicto de interés: el medicamento de sertaconazol crema al 2% fue donado por el Laboratorio Ferrer SA de CV