

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

TERBINAFINA EN ONICOMICOSIS Estudio Clínico Multicéntrico

*Falabella F, Rafael; González G, Eduardo;
Gómez V, Flavio; Velásquez B, Juan Pedro; Correa S, Alvaro*

RESUMEN

Se presentan los resultados de un estudio multicéntrico en el cual se incluyeron 37 pacientes con onicomicosis tratados con terbinafina oral 250 mg/día durante 12 semanas; las uñas afectadas se evaluaron durante el mismo período y además durante las 24 semanas siguientes al tratamiento.

De los 37 pacientes, a 29 se les cultivó *T. rubrum*, a otros 6 *T. mentagrophytes*, a 1 *E. floccosum*, y a 1 una combinación de *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

La respuesta al tratamiento tuvo una eficacia cercana al 90%, tanto para el médico como para el paciente y la tolerancia al medicamento fue excelente en el 80% de los pacientes según el médico y en el 76% según los pacientes. Aunque algunos enfermos presentaron efectos secundarios pero sin complicaciones serias, se recomienda seguimiento con hemograma y bioquímica sanguínea durante los 3 meses de terapia inicial.

Palabras clave: Terbinafina, Onicomicosis.

INTRODUCCION

Las enfermedades de las uñas pueden ser causadas por múltiples factores que pueden afectar la placa ungueal o las estructuras subyacentes. Se destacan las infecciones bacterianas y micóticas, alteraciones por enfermedades de la piel y sistémicas, tumores, traumatismos, hemorragias, reacciones medicamentosas y alteraciones en la coloración translúcida de la

placa. La tinea unguium es frecuentemente mencionada como la segunda causa más frecuente de la onicopatía¹.

Una de las características importantes de las uñas es su lento crecimiento, lo cual hace que su remplazo total ocurra en 4-5 meses en las manos y en 8-9 meses en los pies; este hecho tiene implicaciones terapéuticas en el caso de las micosis ungueales.

La onicomicosis es causada, generalmente, por hongos dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Epidermiphyton*; es una infección crónica que conduce a la destrucción de la uña y, puede además, involucrar a los tejidos subyacentes. Estos hongos son de origen antropofílico, geofílico y zoofílico².

El tratamiento de la onicomicosis es muy difícil por la cronicidad de la infección y el lento crecimiento de las uñas. La griseofulvina se ha utilizado con resultados variables por la presencia de cepas resistentes que obligan al uso de sustancias queratolíticas y, en ocasiones, a la remoción de la uña infectada.

La Terbinafina (Lamisil[®]) es un nuevo antimicótico de acción sistémica y local perteneciente a las familias de las alilaminas, que ha demostrado su eficacia, seguridad y buena tolerancia en los tratamientos de las dermatomicosis³.

En este informe se presentan los resultados de un estudio abierto, no controlado, en 37 pacientes con tinea unguium tratados con terbinafina oral. El punto final del estudio consistió en evaluar la mejoría clínica y la curación microbiológica de la onicomicosis.

METODOLOGIA

Previo consentimiento para participar en el estudio, se incluyeron 37 pacientes con tinea unguium del pie para evaluar su respuesta a la terbinafina. A todos se les diagnosticó la micosis con la técnica del KOH y el aislamiento del hongo en cultivo.

El estudio se desarrolló en dos etapas:

Rafael Falabella F, MD; Jefe Dermatología, Universidad del Valle, Cali.
Eduardo González G, MD; Jefe Sección Cirugía Dermatológica, Universidad Javeriana.
Flavio Gómez V, MD; Dermatólogo, Medellín.
Juan Pedro Velásquez B, MD; Dermatólogo, Medellín.
Alvaro Correa S, MD; Profesor de Dermatología y Micología, Universidad Libre, Barranquilla.

Primera etapa. A los 37 pacientes se les administraron 250 mg. diarios de terbinafina oral durante 12 semanas.

Segunda etapa. Observación durante 24 semanas postratamiento y sin recibir ningún antimicótico, con evaluaciones clínicas y micológicas cada 6 semanas.

En cada paciente se seleccionó una uña afectada con el fin de hacer las evaluaciones clínicas y tomar fotografías de su evolución con el tratamiento.

Entre los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta que los pacientes no hubiesen tomado antimicóticos sistémicos en los tres meses previos al estudio ni tópicos en el mes anterior. También se excluyeron a las mujeres embarazadas o en lactancia, enfermos con enfermedades hepáticas, alcoholismo, nefropatías o alteraciones sanguíneas.

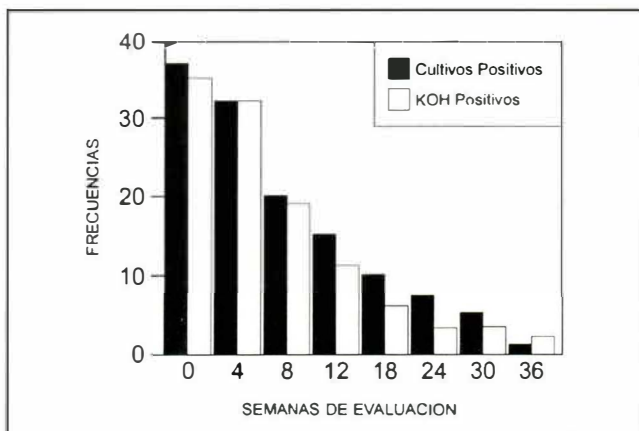
RESULTADOS

En los 37 pacientes, 22 mujeres y 15 hombres, la edad promedio se situó en 38.6 años y 13 de variación, con predominio del grupo étnico caucásico en 24 pacientes. Diez de ellos manifestaron que habían recibido tratamiento con antimicóticos durante 3.3 meses.

Al inicio del estudio los 37 pacientes tenían 144 uñas infectadas con sólo 2.7 mm de superficie restante sana, en promedio, y todos los cultivos fueron positivos (Tabla 1).

| Cepas | Frecuencias | Porcentajes |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| T. rubrum | 29 | 78.3 |
| T. mentagrophytes | 6 | 16.2 |
| E. floccosum | 1 | 2.7 |
| T. rubrum + T. mentagrophytes | 1 | 2.7 |
| TOTAL | 37 | 100.0 |

En la gráfica 1 se aprecia la evolución de los cultivos con el tratamiento. En las primeras 12 semanas se habían negativizado el 64.8% de los cultivos y el 70.2% de los KOH. Al final del estudio, sólo una paciente, de 60 años, persistió con el cultivo positivo para Trichophyton mentagrophytes, pero a las 36 semanas la porción sana de su uña se había incrementado en 10.5 mm. (Figs. Nos. 1, 2, 3 y 4).



Gráfica 1. Terbinafina en onicomicosis. Evolución de la infección micótica.



Fig. No. 1. Paciente con tiña unguium que afecta la totalidad de la placa ungueal. Obsérvese la onicolisis parcial y el despegamiento completo de la placa que origina un color blanquecino.



Fig. No. 2. Ocho semanas después de iniciar la terapia se aprecia un segmento proximal de la placa ungueal sano, que mide 3 mm.



Fig. No. 3. Doce semanas de tratamiento han sido suficientes para eliminar la tiña de la uña en un 50% del compromiso inicial.



Fig. No. 4. Con sólo 12 semanas de tratamiento, se puede observar que la mejoría de la uña es prácticamente total, como se observa 36 semanas después de iniciada la terapia. La placa ungueal "saturada" en su interior con la terbinafina ha sido suficiente para eliminar el tricofito causal, "barriéndolo" literalmente con el desplazamiento de la nueva uña sana.

La evaluación clínica inicial mostró que en el patrón de las lesiones ungueales predominaron las formas severas de onicosis e hiperqueratosis, en tanto que la paroniquia estuvo ausente en 28 casos (Tabla 2).

Tabla 2. Terbinafina en Onicomicosis. Perfil clínico de las lesiones iniciales y al final del estudio. Frecuencias.

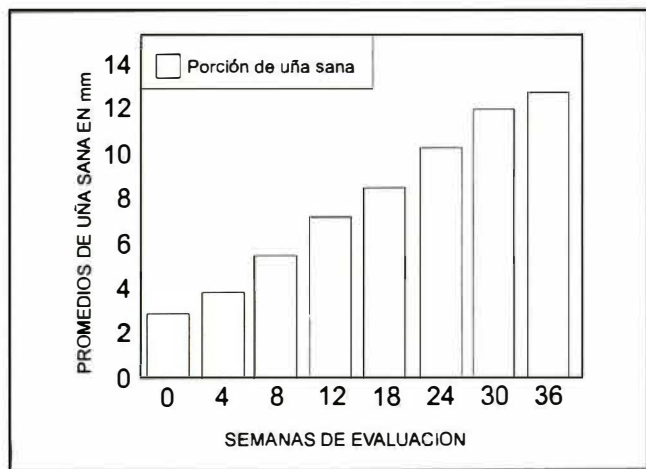
| Severidad | Onicosis | | Hiperqueratosis | | Paroniquia | |
|-----------|----------|-------|-----------------|-------|------------|-------|
| | Inicial | Final | Inicial | Final | Inicial | Final |
| Ausente | 0 | 28 | 2 | 29 | 28 | 37 |
| Leve | 0 | 5 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| Moderado | 11 | 2 | 12 | 1 | 2 | 0 |
| Severo | 26 | 2 | 22 | 2 | 7 | 0 |
| TOTAL | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |

En el control de la décima segunda semana el patrón de las lesiones se había cambiado por las formas leves y moderadas; al final (Tabla 3), se habían presentado notables porcentajes de mejoría, calculados como la ausencia de signos de lesión ungueal en el total de pacientes, observados en la Tabla 2.

Tabla 3. Terbinafina en onicomicosis. Mejoría de las lesiones.

| Signos de lesión | Porcentajes de mejoría |
|------------------|------------------------|
| Onicosis | 75.7 |
| Hiperqueratosis | 78.4 |
| Paroniquia | 100.0 |

La porción de uña sana se incrementó hasta 12.6 mm en promedio con una variación de 3.6 mm, (gráfica 2).



Gráfica 2. Terbinafina en onicomicosis. Crecimiento de la uña sana.

En la primera fase del estudio cinco pacientes suspendieron la terbinafina: tres debido a efectos secundarios (diarrea, gastritis, prurito), uno por enfermedad no relacionada con el medicamento y otro por violación al protocolo. En este estudio ningún paciente sufrió alteración de alguno de los siguientes parámetros biológicos: transaminasas, dehidrogenasa láctica, gammagt, bilirrubinas, cuadro hemático, creatinina y nitrógeno ureico.

Finalmente, para completar el estudio, se les solicitó al médico y a los pacientes que evaluaran su experiencia con la terbinafina en términos de la eficacia y la tolerancia del tratamiento. Ambos

coincidieron en calificar como excelente, alrededor del 80% de los casos, su satisfacción con el medicamento, (Tabla 4).

Tabla 4. Terbinafina en onicomicosis. Satisfacción con el tratamiento. Porcentajes de calificación.

| Calificación | Médico | | Paciente | |
|--------------|----------|------------|----------|------------|
| | Eficacia | Tolerancia | Eficacia | Tolerancia |
| Excelente | 88.9 | 88.9 | 80.0 | 76.5 |
| Buena | 11.1 | 2.8 | 20.0 | 8.8 |
| Moderada | 0. | 5.6 | 0 | 0 |
| Mala | 0 | 2.8 | 0 | 2.9 |
| Pobre | 0 | 0 | 0 | 2.9 |
| Ninguna | 0 | 0 | 0 | 8.8 |
| TOTAL | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

DISCUSION

La tinea unguium es una micosis particularmente refractaria al tratamiento médico, en parte ocasionada por la dificultad de penetración de los medicamentos a través de la placa ungueal, estructura sólidamente queratinizada.

Se ha demostrado previamente que durante el tratamiento sistémico con terbinafina, el medicamento se incorpora a la placa ungueal, a medida que se origina y queratiniza, tanto en la parte proximal como en la zona adherida al lecho ungueal, de tal manera que al terminar las doce semanas iniciales de terapia, desaparece la infección micótica en el tercio proximal de la uña. Una vez terminada la terapia, el medicamento incorporado a la placa ungueal continúa desplazándose y al avanzar va erradicando el dermatofito causal de la zona afectada⁴. Además el amplio espectro del medicamento cubre un grupo importante de dermatofitos, hecho que ha sido comprobado en estudios anteriores^{3,5}.

Como puede apreciarse en el presente estudio, la reducción de los signos clínicos y la negativización de los cultivos y el KOH, fue bastante notoria al finalizar las 36 semanas de observación (Tabla 2).

Durante el tratamiento, los 37 pacientes no tuvieron complicaciones serias de ningún tipo, aunque se observaron síntomas como diarrea, gastritis y prurito que obligaron a discontinuar la terapia en tres pacientes. No obstante, como precaución rutinaria, y ante reportes ocasionales en la literatura sobre efectos secundarios como neutropenia⁶, Stevens Johnson⁷ y eritema multiforme^{8,9}, en tratamientos mayores de 2 semanas, es importante hacer seguimientos con hemograma y exámenes bioquímicos de rutina según los requerimientos y de acuerdo con las condiciones del paciente.

El presente estudio demuestra, como otros anteriores de igual índole, que la terbinafina es un medicamento eficaz y que constituye una alternativa en el tratamiento de la tinea unguium. La adecuada selección y seguimiento de los pacientes es importante para la seguridad y el éxito de la terapia.

SUMMARY

A multicentric study including 37 patients with onichomycosis treated with terbinafine 250 mg/day during 12 weeks is repor-

ted; the affected nails were evaluated during the same period, and in addition, during 24 more weeks after completion of therapy.

From the 37 patients, 29 had positive cultures for *T. rubrum*, 6 *T. mentagrophytes*, and tolerance to the medication was excellent in 80% of the cases according to the physicians and 76% according to patients. Although some patients had secondary effects without serious complications, blood cell count and routine blood tests during the initial 3 months of therapy, is recommended.

Key words: Terbinafina, onichomycosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Falabella R, Escobar C, Giraldo N. Dermatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín 1990.
2. Guzman N. Micología Médica. Instituto Nacional de Salud, Bogotá 1977.
3. Ryder N. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *BR J Dermatol* 1992; 126:2-7.
4. Finlay A. Pharmacokinetics on terbinafine in the nail. *BR J Dermatol* 1992; 126:28-32.
5. Petrány G, Meingassner J, Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivate terbinafine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1365-1368.
6. Kovaks MJ, Alshammari S, Guenther L et al. Neutropenia And pancytopenia associated with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:806
7. Rzany B, Mockenhaupt M, Gehrig W et al. Stevens Johnson syndrome after terbinafine therapy (letter) *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:509
8. Mc Gregor JM, Rustin Mk. Terbinafine and erythema multiforme (leter) *Br J Dermatol* 1994; 131:587-8
9. Carstens J, Wendelboe P, Sogaard K et al. Toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme following therapy with terbinafine. *Acta derm Venereol* 194; 74:391-2