

## TRATAMIENTO DE TINEA UNGUIS CON LAMISIL: EXPERIENCIA EN VENEZUELA

\*Drs. Gustavo Acevedo, Juan Arias, Segundo Barroeta, Jaime Battán, Ana Battistini de Brun, Dante Borelli, Dessy Camacho de Peñaloza, Glenda Castro, Isaura G, de Nieto, Diana Goldman, Francisco González O. Ibelise González, Xavier Hernández, Lenya López, Carmen Marcano, Rosa Olivero de Briceño, Leny Paredes, Orlando Ramírez, Antonio Ríos, Homagdi Rodríguez, Sara Rodulfo, Luis Soucre, Nieves Vargas de Caminos, Hernán Vargas Montiel, Helena Villarroel, María A. Yustis

Acevedo G, Arias J, Barroeta S, Battán J, Battistini de Brun A, Borelli D, Camacho de Peñaloza D, Castro G, de Nieto I, Goldman D, González F, González I, Hernández X, López L, Marcano C, Olivero de Briceño R, Paredes L, Ramírez O, Ríos A, Rodríguez H, Rodulfo S, Soucre L, Vargas de Caminos N, Vargas Montiel H, Villarroel H, Yustis MA.  
**Tratamiento de Tinea Unguis con Lamisil: Experiencia en Venezuela.** Derm Venez 1995; 33: 99-103

### RESUMEN

En estudio simple, abierto, multicéntrico, se enrolaron 93 pacientes (43 varones y 48 mujeres) mayores de 18 años con tinea unguis de pies, quienes recibieron terbinafina (Lamisil), 250 mg diarios por 90 días. De ellos se aislaron 71 cepas de *Trichophyton rubrum*, 21 de *Tr. mentagrophytes* y 1 de *Epidermophyton floccosum*. Al término de la medicación (3 meses), se presentaron 67 pacientes, 65 de lo cuales (96,5%) resultaron negativos al examen micológico. A los 3 meses de seguimiento, un paciente más resultó negativo. A los 6 meses de seguimiento, se registró recaída. Cuatro pacientes mostraron leves efectos secundarios adversos; dos de ellos se retiraron del estudio. En conclusión, pensamos que, bajo las condiciones del presente ensayo, la terbinafina (Lamisil) ha mostrado rápida e intensa actividad y alta tolerabilidad.

### ABSTRACT

In a simple, open, multicentric study, 93 patients (45 males and 48 females) 18 years old and up, with podal tinea unguis, received terbinafine (Lasimil) per os, 250 mg per day during 90 days. By culture, 71 strains of *Trichophyton rubrum*, 21 of *Tr. mentagrophytes* and 1 of *Epidermophyton floccosum* were isolated. At the end of the medication period (3 months), 65 of 67 patients had negative results. After 3 months of follow up, another patient became negative totalling 97% negative mycological results. After 6 months of follow up, one relapse was discovered. In 4 patients, light adverse secondary effects were noted; two patients were drop out from the study owing to this. In conclusion, we think that, under the conditions of the present study, terbinafine (Lamisil) showed a rapid and strong effectiveness and a high tolerability.

### INTRODUCCION

Si no sonara cursi, podríamos decir que el tratamiento de tinea unguis represen-

ta el frente, la última trinchera, el muro de Berlín, el *ultimum resistens* en la lucha contra las tiñas.

Por un lado, la adopción difusa de calzados semi-impermeables y, por el otro, la inexistencia en el pasado de métodos terapéuticos eficaces han causado una enorme prevalencia de casos de tinea unguis, alimentada por la pandemia de

tinea pedis, cuyo tratamiento era casi igualmente ineficaz. No existen censos suficientemente extensos y cuidadosos que permitan evaluar numéricamente el problema; pero las consultas dermatológicas pululan de pacientes que buscan por primera o enésima vez remedios eficaces contra su distrofia ungueal micótica. En Gran Bretaña se ha estimado recientemente una prevalencia de

\* Dermatopatólogos Venezolanos.  
Responsable: Dante Borelli  
Sección de Micología  
Instituto de Medicina Tropical  
Ciudad Universitaria de Caracas

aproximadamente 2,7%, sobre la base de una encuesta realizada por autodiagnóstico mediante símbolos.<sup>1</sup>

La lucha contra tinea unguis se valió de todas las armas disponibles en el tiempo.<sup>2</sup> El propio Sabouraud, tan inteligente como perseverante, llegó a usar sucesivamente la fresa odontológica y el sulfato de calcio. No se ha llegado a obtener resultados estadísticamente calculables si no después de la introducción del primer remedio de uso oral, la griseofulvina. Esta viene ahora abandonándose, porque -aparte de sus efectos secundarios adversos, bien conocidos- así lo impone su escasa eficacia que obliga a administrarla por 3 a 6 meses para el tratamiento de las uñas de las manos y por 8 a 18 meses para el tratamiento de las uñas de los pies, dependiendo también de la especie del parásito y la edad del paciente. La duración excesiva, el costo del tratamiento, la usualmente escasa tolerancia gástrica, los resultados tardíos y precarios (recaídas frecuentes) tienden a causar hastío, desesperanza y abandono o terminación precoz, causa principal de las recaídas.<sup>4</sup>

Experiencia igualmente insatisfactoria se ha venido acumulando con el uso del ketoconazol.<sup>4</sup> El itraconazol a dosis bajas (50 a 100 mg diarios) ha resultado mejor tolerado, pero su débil eficacia ha obligado a larguísimos períodos de administración con los inconvenientes mencionados a propósito de la griseofulvina. Ultimamente, mejores y más rápidos resultados se han venido obteniendo con el itraconazol a dosis diarias de 200 ó 400 mg.<sup>5</sup>

Resultados alentadores se han empezado a obtener también con el uso del fluconazol; pero hace falta ensanchar y profundizar nuestra experiencia con este azólico, sopesando la ventaja de poder administrar dosis semanales contra la desventaja de más largos períodos de administración.

Los resultados más halagadores en el tratamiento de tinea unguis, que han aparecido en la literatura, parecen haberse obtenido con un alilamínico de uso oral, la terbinafina (Lamisil). Esta droga

interfiere con la formación del ergosterol no inhibiendo la demetilación del lanosterol (como los azólicos), sino impidiendo en ciertos hongos (incluidos los dermatofitos) la formación del lanosterol mediante la inhibición de la epoxidasa del escualeno. Se realizan así dos desarreglos en el metabolismo de las células fúngicas: por un lado, se minimiza la formación del ergosterol (como con los azólicos) y, por el otro, se acumula escualeno (con los azólicos se acumula lanosterol). Se piensa que la acumulación de escualeno es el factor principal de la acción fungicida de la terbinafina. En la literatura se insiste en interpretar la acción de los azólicos como fungistática y la acción de la terbinafina como fungicida, con todas las consecuencias farmacoterapéuticas anexas. Por otro lado, la terbinafina interfiere muy poco con la escualeno-epoxidasa del huésped mamífero y con el sistema enzimático conectado con el citocromo P-450; por esto, no ejerce la influencia perturbadora en el metabolismo de los esteroides y sobre las enzimas hepáticas, que caracteriza al ketoconazol.<sup>6</sup>

En trabajo reciente,<sup>7</sup> Faergemann, Zehendery Millerioux confirman los datos ya abundantemente consignados en la literatura sobre la quinesis de la terbinafina. Ellos administraron a voluntarios 250 mg/día por 7 días ó por 14 días. En el ensayo de los 7 días, encontraron niveles altos de la droga en el sebo y el estrato córneo; todavía 48 días después de terminada la administración, encontraron en el estrato córneo una concentración de terbinafina superior a la mínima inhibidora de la mayoría de los dermatofitos. La terbinafina se hizo presente en el recorte del borde distal de las uñas al séptimo día del ensayo y todavía estaba presente 90 días después de terminada la medicación. Esta lentísima eliminación de la droga hizo concebir la esperanza de que breves períodos de administración pudieran tener largos efectos terapéuticos. Esta esperanza se ha visto cumplida en numerosos experimentos<sup>8,9,10,11</sup>

Alentados por esta vasta experiencia exitosa, un grupo de dermatólogos venezolanos, apoyados por Sandoz de Venezuela, hemos realizado un ensayo

clínico para adquirir experiencia directa sobre la eficacia y la inocuidad de la terbinafina (Lamisil) en el tratamiento de la onicomycosis.

## PACIENTES Y METODOS

### 1. **Carácter del ensayo.**

Hemos realizado un estudio simple, abierto, multicéntrico, que comprendió dos fases.

### 2. **Fases del ensayo**

**Fase I:** fase de tratamiento, en la cual los pacientes recibieron Lamisil durante 3 meses, 250 mg al día, o sea, 1 comprimido.

**Fase II:** fase de observación post-tratamiento, por 6 meses después de finalizada la Fase I, sin ningún tratamiento antifúngico.

### 3. **Número de pacientes**

Hemos podido enrolar 93 pacientes, 45 varones y 48 hembras.

### 4. **Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Indicación: onicomycosis. La enfermedad era sospechada clínicamente y confirmada por microscopía (aclaramiento con KOH 10% con o sin tinción con tinta Parker) para visualizar mohos compatibles con dermatofitos y excluir levaduras. La especie causante era identificada por cultivo.
- Localización: era tomada en cuenta la invasión micótica de la lámina de un grande ortejo, pudiendo haber o no otras localizaciones.

### 5. **Criterios de exclusión**

- Tratamiento antimicótico sistémico en los 3 meses previos o tratamiento tópico en el mes previo al estudio.
- Embarazo o lactancia.
- Enfermedades u otras condiciones que pudieran interferir con la res-

puesta al medicamento (p.e., hepatopatías, incluyendo alcoholismo; nefropatías o hemopatías).

- d) Medicación simultánea con drogas que pudieran interferir con el metabolismo del Lamisil (p.e., rifampicina, fenitoina, cimetidina, etc.)

#### 6. Medicación concomitante

Se prohibió durante todo el tiempo del estudio toda medicación antifúngica, sistémica o tópica, excepto el Lamisil. El uso de cualquier otro medicamento requerido por eventuales afecciones del paciente quedó anotado en ficha correspondiente.

#### 7. Medicación

Lamisil (terbinafina) en comprimidos conteniendo 250 mg de sustancia activa. Los pacientes tomaron un comprimido cada noche, al terminar la cena. Se permitió tomar la medicina con el almuerzo, cuando el paciente no acostumbraba cenar.

#### 8. Plan de estudio

- 8.1 Fase I: fase de tratamiento. Todos los pacientes tomaron un comprimido de Lamisil (250 mg) cada día, por 3 meses.
- 8.2 Fase II: observación post-tratamiento. Todos los pacientes fueron observados por 6 meses después de finalizada la fase I. Durante este período sin tratamiento antimicótico ni sistémico ni tópico, se registró la evolución de la onicomycosis (curación, resistencia o recaída). En caso de resistencia o recaída, se autorizó aplicar otro medicamento bajo permiso expreso del médico tratante.
- 8.3 Calendario de controles. Se practicó evaluación clínica cada mes y medio hasta los 6 meses y, después, a los 9 meses. La evaluación micológica se realizó al comienzo, a los 3, 6 y 9 meses. Los controles bioquímicos se realizaron antes del inicio, al mes y medio, a los 3 meses y a los 9 meses. Los eventos adver-

sos se investigaron y registraron en ocasión de todos los controles.

En cada control clínico, la longitud de la parte sana de la lámina ungueal testigo fue medida de acuerdo al método de Zaías y Drachman.<sup>12</sup>

#### 9. Consentimiento del paciente

Antes de ser admitido al estudio, cada paciente fue informado de la naturaleza y propósito del ensayo y declaró voluntariamente su decisión de participar en él.

### RESULTADOS

#### Dermatofitos Causantes

De los 93 pacientes se aislaron porcultivo 71 cepas de *Trychophyton rubrum*, 21 cepas de *Tr. mentagrophytes* y 1 cepa de *Epidermophyton floccosum*. De un paciente, además de *Tr. rubrum*, se aisló *Cándida albicans*.

#### Efectos terapéuticos

A los 3 meses (término de la administración del remedio), se presentaron para control 67 pacientes, de quienes resultaron curados 65 (examen micológico negativo) y resultaron resistentes 2. A los 6 meses (3 meses después de terminado el tratamiento) uno de los 2 resistentes resultó curado. A los 9 meses, sólo se presentaron a control 57 pacientes curados y uno con recaída.

Abandonaron el control 35 pacientes en total: 17 curados (controles a los 3 y/o a los 6 meses), 2 por efectos secundarios adversos y 16 por causa desconocida.

#### Efectos secundarios adversos

Cuatro pacientes (6%) informaron de experiencias adversas: 1 acusó parestesias en los pulpejos de las manos; 1 acusó mal sabor en la boca durante las primeras semanas; uno presentó una erupción efímera y mal definida; uno experimentó aumento de la

bilirrubina, sin desarrollar ictericia (lo que debilita el valor del dato). Los dos últimos abandonaron el ensayo.

### COMENTARIO

El método aplicado en este experimento es tan sencillo y sus resultados son tan claros que huelgan los comentarios.

Se ha comprobado la negativización micológica en el 97% de los pacientes que completaron la toma del remedio y en el 96,5% de los pacientes que se presentaron al control de los 9 meses, o sea, 6 meses después de terminado el tratamiento.

Es un resultado tan contundente que provoca investigar qué factores han podido influir para que quedaran superados los mejores resultados de la literatura. Soto y colaboradores<sup>9</sup> obtuvieron negativización del examen directo en el 85,9% y del cultivo en el 90,5% a los 9 meses. Godfield<sup>13</sup> y Van der Schroeffer<sup>14</sup> obtuvieron el 82% de curaciones aplicando esquemas iguales al nuestro.

Respecto a la inocuidad de la droga, notamos que los síntomas adversos y las alteraciones de los datos de laboratorio fueron bien escasos en número y gravedad.

La relativa brevedad del tiempo de administración (3 meses) resulta muy atractiva para el paciente y mejora la relación costo/beneficio respecto a otras drogas disponibles para el tratamiento de tinea unguis.<sup>15,16</sup>

### CONCLUSION

El uso del Lamisil en el tratamiento de la tiña de uñas de pies, ensayado en numerosos centros dermatológicos de Venezuela, nos ha permitido comprobar la excelente eficacia y la alta inocuidad de este medicamento, cuando es administrado per os a la dosis diaria de 250 mg durante 3 meses.



Figura A1. Mujer de 25 años; Tr. rubrum. Pretratamiento.



Figura B1. Hombre de 24 años; Tr. rubrum. Pretratamiento.



Figura A2. Al término del tratamiento (3 meses).

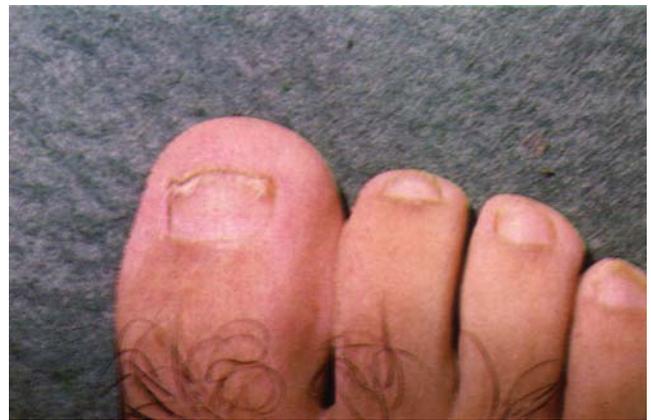


Figura B2. Al término del tratamiento (3 meses).



Figura A3. Seis meses después de terminado el tratamiento



Figura B3. Seis meses post-tratamiento.



Figura C1. Mujer de 63 años; Tr. rubrum. Pretratamiento.



Figura C2. Al término del tratamiento (3 meses)



Figura C3. Seis meses post-tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey, *Brit J Dermat* 1992; 126, (suppl) 39:23-27.
2. Piérar, GE, Arrese-Estrada J, Piérar-Franchimont Cl. *J Am Acad Dermat*, 1992; 29:41-45.
3. Gupta AK, Sander DN, Shear N H. Antifungal agent: an overview. Part I. *J Am Acad Dermat*, 1994; 30:677-698.
4. Gupta AK, Sander DN, Shear NH. Antifungal agent: an overview. Part II. *J Am Acad Dermat*, 1994; 30:911-933.
5. Hay RJ. Current treatment of dermatophytoses. *Acta Dermal Venereol*. 1986; (Suppl) 121:117-123.
6. Back DJ, Thjia JF, Abel SM. Azoles, allilamines and drug metabolism. *Brit J Dermat*, 1992; 126 (Suppl) 39:14-18.
7. Faergemant J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once per day for 7 and 14 days. *Dermatology* 2000, Viena, May 18-21 1993. (Abstract)n 37.
8. Munro CS, Rees JL, Shuster S. The unexpetedly rapid response of fungal nail infection to short duration therapy. *Acta Dermal Venereol (Stockh)* 1992; 72:131-133.
9. Soto R, Fich F, Honeyman J. Rápida eficacia de terbinafina oral en onicomicosis de los pies: experiencia clínica multicéntrica. *Dermatología (Chile)* 1994; 10:43-47.
10. Reinel D, Brautigam M. Terbinafine: optimal treatment duration in onychomycosis. XII Congress Isham Adelaide, March 13-18,1994; D88. P02, 16.
11. Albanese G, Di Cintio C, Martini A, Nicoletti, Galbiati. Short therapy for tinea unguium with terbinafine; four different courses of treatment. XII Isham Congress, Adelaide 13-18 March, 1994. D94, P02, 38.
12. Zaias N, Drachman D. A method for the determination of effectiveness in onychomycosis. *J Am Acad Dermat*, 1983, 9:912-919.
13. Godfield MJD. Short duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: a multicenter trial. *Brit J Dermat*, 1992 (Suppl) 39:33-35.
14. Van derSchroeff PK, Cirkel S, Cruns MB, Van DijkTJA, Govaerts F J, Groeneweg D A, Tazelhaar DJ, DeWitt FIFE, Wuite J. A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Brit J Dermat* 1992; 126 (Suppl) 39: 36-39.
15. Einarson TR, Arikian SR, Shear NH. Cost-effectiveness analysis for onychomycosis therapy in Canadá from a government perspective. *Brit J Dermat*. 1994; 130 (Suppl) 43: 32-34.
16. Arikian SR, Einarson TR, Kobeltt-Nguyen G, Schubert F. A multinational pharmacoeconomic analysis of oral therapies for onychomycosis. *Brit J Dermat*. 1994; 130 (Suppl) 43: 35-44.