

Tratamiento de Tinea Unguis con terbinafina oral interdiaria, en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela.

Sofía Mata Essayag, Celina Pérez, Arleni Messina, María Teresa Colella, Carolina Olaizola, Arantza Rosello, Germán Pardi y María Eugenia Landaeta.

Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
soma50@hotmail.com

Resumen:

Las dermatofitosis, entre ellas las tiñas de los pies y de las uñas, son las micosis superficiales más frecuentes en el mundo y en Venezuela. Son uno de los principales motivos de consulta dermatológica, constituyendo un verdadero problema de salud pública por su elevada morbilidad. El tratamiento se realiza fundamentalmente por vía oral. El objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta al tratamiento con terbinafina oral, utilizando el esquema diario convencional y comparándolo con el uso de este medicamento los días lunes, miércoles y viernes, en pacientes con tinea unguis que acudieron a la consulta externa en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la UCV desde 2002 hasta 2010. Se estudiaron las historias médicas de personas con diagnóstico de tinea unguis. Los datos obtenidos fueron organizados en una hoja de cálculo en Microsoft Excel y se les realizó un análisis porcentual. Se comprobó el diagnóstico de dermatofitosis, en 240 casos evaluados integralmente. De estos, 231 fueron *tinea unguis*. Los resultados de los cultivos fueron: 184 (79.65%) *T. rubrum* y 47 (20.35%) *T. mentagrophytes*. 102 (44.15%) recibieron terbinafina diaria por un periodo de 6 a 10 meses con buena evolución. A 72 (30%) pacientes del otro grupo, la terbinafina se les administró de manera interdiaria, es decir 250 mg lunes, miércoles y viernes por igual período de tiempo. La evolución fue satisfactoria en todos los casos. La modalidad de administrar terbinafina interdiaria, fue exitoso, en el mismo lapso de tiempo que con la dosis original y hasta los momentos no hemos detectado recaídas en este grupo, por lo cual recomendamos este esquema terapéutico.

Palabras clave: *tinea unguis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, tratamiento, terbinafina

Abstract:

Dermatophytoses, among them those of feet and hand nails, are the most frequent superficial mycoses in the world and in Venezuela. They are one of the main reasons for dermatological consultations, constituting a real public health problem due to their high morbidity. Treatment is basically done by the oral route. The objective of this investigation was to evaluate response to treatment with oral terbinafine using the conventional daily dose scheme, and comparing it with the use of this drug on Monday, Wednesday and Friday, applied to patients with tinea unguis who attended the outpatient clinic of the Medical Mycology Section of the Institute of Tropical Medicine of Central University of Venezuela between 2002 and 2010. The medical case histories of persons with a tinea unguis diagnosis were studied. The data obtained were organized in a Microsoft Excel spreadsheet and a percentage analysis was carried out. The dermatophytosis diagnosis was confirmed in 240 of the cases evaluated integrally. Of these, 231 were *tinea unguis*. The culture results were: 184 (79.65%) *T. rubrum* and 47 (20.35%) *T. mentagrophytes*. In one group, 102 (44.15%) patients received daily terbinafine during a 6 to 10 months period with good evolution. In the other group, 72 (30%) patients received terbinafine every other day, i.e, 250 mg Mondays, Wednesdays and Fridays during the same time period. Evolution was satisfactory in all cases. The modality of administering terbinafine every other day was successful in the same period of time than with the original dose, and up to now we have not detected relapses in this group, due to which we recommend this treatment scheme.

Key words: *tinea unguis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, treatment, terbinafine

Introducción

Las dermatofitosis son micosis que constituyen procesos de alta morbilidad a nivel mundial, así como en Venezuela⁽¹⁻⁴⁾. Para el año 1988 las dermatofitosis representaban a nivel nacional el 59% de los diagnósticos más comunes sobre otras afecciones cutáneas, situación que aun se mantiene en las estadísticas nacionales⁽⁵⁾.

Dentro de esta entidad, las formas más frecuentes son las que afectan los pies y las uñas de los pies (*tinea pedis* y *tinea unguis*)^(2,3). Desde hace varias décadas se conocen los agentes causales más importantes, que en Venezuela son: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*^(1,6).

Tinea pedis et *unguis* son afecciones que provocan una variedad de signos y síntomas como dolor, prurito, deformidad en las uñas y dificultad para el uso de calzado convencional, generando problemas funcionales que limitan las actividades cotidianas, con impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, lo cual repercute en implicaciones a nivel estético, emocional, social, laboral y económico⁽⁷⁾. Estas patologías aunque no ocasionan la muerte, son padecimientos difíciles de diagnosticar y tratar; particularmente *tinea unguis*; además las mismas son responsables de epidemias en asilos, en centros deportivos, en el núcleo familiar, entre otros^(1,4).

El tratamiento de *tinea pedis* es casi siempre exitoso con la aplicación de antimicóticos tópicos conocidos ampliamente en el mercado. El problema se complica cuando se trata de *tinea unguis*, debido a que el tratamiento antifúngico tópico es costoso y casi nunca es efectivo, por lo tanto, el tratamiento por vía oral es el recomendado, tanto en la literatura universal como en la nacional^(2,37). Sin embargo, este último es de larga duración y elevado costo. Algunos autores recomiendan el uso combinado de antifúngicos orales y tópicos^(7,8).

Dentro de la terapia tópica se mencionan: la aplicación de antifúngicos en la lámina ungueal y otras medidas locales como extirpación quirúrgica, desgaste mecánico y ablación química de la uña. La extirpación quirúrgica de la uña no es recomendable por tratarse de una maniobra cruenta. El desgaste mecánico o la ablación química, que se realiza sobre todo con urea al 40%, son recomendables, dependiendo de la persistencia de la infección y la selección de una u otra se realiza según las características clínicas de la uña⁷. La pasta exfoliante (urea 40%, ácido salicílico 20% y vaselina 50%) fue utilizada durante 30 años en la Sección de Micología Médica, siendo bastante efectiva, pero con el inconveniente de que producía ardor y descamación masiva en los alrededores de la uña, causando molestias y por lo tanto poco práctico para los pacientes, sobre todo si el ataque abarcaba todas las uñas⁽⁹⁾.

La terapia sistémica se realiza con la administración de antifúngicos por vía oral, siendo los más importantes la terbinafina (Lamisil®, Novartis), del grupo de las alilaminas, el itraconazol (Sporanox®, Janssen) y fluconazol (Diflucan®, Pfizer), pertenecientes a los imidazólicos de segunda generación y con menos frecuencia la griseofulvina (Grisovin®, GlaxoSmithKline).

La indicación del tratamiento correcto, así como su efectividad, va a depender de múltiples factores, tales como: la edad del paciente, el hongo causal, el número de uñas afectadas, el compromiso de la matriz o bordes laterales, el grado de engrosamiento de la uña, la afectación total o parcial de uñas de las manos o de los pies^(7,8).

Otro aspecto de gran importancia a tomar en cuenta en nuestra consulta, en la cual la mayoría de las personas que acuden son de pocos recursos económicos, es el costo y la duración prolongada del tratamiento, hasta por un año, limitando aun más las posibilidades de éxito en estos pacientes.

Terbinafina es un antifúngico que pertenece al grupo de las alilaminas, que ha demostrado ser muy eficaz contra los dermatofitos, en particular en el tratamiento de la *tinea unguis*, a la dosis de 250 mg por día, por vía oral, administrada por 6 a 10 meses aproximadamente. Este es el más utilizado por nosotros.

En nuestra consulta, en donde existe un alto volumen de pacientes que acuden por problemas de *tinea unguis*, observamos que algunos de ellos referían tomar el tratamiento con terbinafina solo los días lunes, miércoles y viernes, por motivos económicos, con buena evolución. Esto nos impulsó a diseñar el presente estudio, en el cual se evaluó la respuesta al tratamiento con esta droga, utilizando el esquema diario convencional y comparándolo con el uso de este medicamento los días lunes, miércoles y viernes.

Métodos

El presente trabajo es de tipo descriptivo-retrospectivo, basado en la recolección de los datos ya registrados en las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la consulta externa de la Sección de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, durante los años 2002 al 2010.

Durante ese periodo, se evaluaron integralmente (diagnóstico, tratamiento y se siguió la evolución hasta la curación o mejoría del paciente) a 240 individuos. De estos, 231 presentaron un diagnóstico de *tinea unguis*. Estos pacientes fueron tratados con antifúngicos orales, a saber: terbinafina diaria, terbinafina lunes miércoles y viernes, itraconazol (terapia de pulso), fluconazol semanal o griseofulvina, según las características individuales de los pacientes, por un periodo de tiempo de 6 a 10 meses. A todos los pacientes se les solicitaron exámenes de laboratorio, incluyendo hematología completa y pruebas hepáticas, antes del inicio del tratamiento y cada mes durante el tiempo de seguimiento. Se consideró la evolución como mejoría si a las 6 semanas las características clínicas de la uña habían cambiado y la presencia de 2 cultivos negativos. Así mismo, se consideró como falla, la persistencia del crecimiento del hongo en los cultivos sucesivos.

La información recopilada de estos pacientes, se registró en una hoja de recolección de datos que contenía información acerca de aspectos de diagnóstico, tratamiento y evolución. Los datos obtenidos fueron organizados en una hoja de cálculo en

Microsoft Excel®. Para el análisis de la información se empleó el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows, con el cual se determinó la frecuencia de variables en análisis porcentual (%).

Resultados

Se comprobó el diagnóstico micológico de dermatofitosis mediante el examen directo al microscopio y el cultivo, en los 240 casos evaluados integralmente. De estos, 9 solo presentaron tinea pedis. 231 casos fueron *tinea unguis* y *tinea pedis* et unguis. Los resultados obtenidos de los cultivos de estos pacientes fueron: 184 (79,65%) *T. rubrum* y 47 (20,35%) *T. mentagrophytes*.

De los 231 pacientes evaluados, 76 (32,9%), recibieron tratamiento previo con antifúngicos tópicos, siendo los más utilizados ciclopiroxolamina (Batrafen®), clotrimazol (Canesten®), nitrato de isoconazol (Icaden®), amorolfina (Loceryl®) y tioconazol (Tralen®), en sus presentaciones en laca o crema. Todos ellos sin mejoría.

De los mismos 231 pacientes (96,25%), que tuvieron *tinea pedis et unguis* ó *tinea unguis* y que fueron tratados con antifúngicos orales; 106 (45,88%) recibieron terbinafina 250 mg diarios. De estos, a 4 (3,77%) pacientes se les indicó inicialmente terbinafina diaria, sin embargo en controles sucesivos no se observó mejoría, por lo cual se cambió el tratamiento a itraconazol, mediante el uso de la terapia de pulso, que consiste en la administración de 200 mg cada 12 horas durante una semana al mes (400 mg/día por 1 semana, con descanso de 3 semanas y comienzo de la siguiente dosis a la cuarta semana), este esquema se repitió por un periodo mínimo de 6 a 8 meses. En estos 4 pacientes el agente causal aislado fue del Complejo *Trichophyton mentagrophytes*, desde este momento, se decidió administrar terapia de pulso con itraconazol, a los 43 pacientes en los que se aislaron dermatofitos del Complejo *Trichophyton mentagrophytes*. Esta falla terapéutica también ocurrió en 3 pacientes en los cuales el agente etiológico de la *tinea unguis* fue *Trichophyton rubrum*, a estos se les indicó la terapia de pulso con itraconazol. El resto, 102 (44,15%) se continuó con terbinafina diaria por un periodo de 6 a 10 meses con buena evolución. A los 72 (30%) pacientes del otro grupo, la terbinafina se les administró de manera interdiaria, es decir 250 mg los días lunes, miércoles y viernes por igual período de tiempo; en todos ellos el agente causal fue *T. rubrum*. La evolución fue satisfactoria en todos los casos. Las complicaciones observadas fueron cuadros alérgicos en 2 pacientes. En ninguno de los casos se observó alteración de las pruebas hepáticas.

Otros antifúngicos utilizados con resultados satisfactorios fueron: fluconazol (0,12%), administrado a personas mayores de 70 años (2 pacientes), o con comorbilidades tales como diabetes o cardiopatías (un paciente cada uno) y la griseofulvina (0,09%), que se administró a niños (Tabla N° 1).

Discusión

Las dermatofitosis son las micosis superficiales más importantes en la práctica clínica en todo el mundo^(1-4,10,11). En Venezuela existen estudios en donde se señala que estas

micosis también son muy frecuentes, siendo las más relevantes la *tinea unguis* de los pies y la *tinea pedis*^(6,12,13).

Tabla N° 1: Esquema de tratamiento antifúngico utilizado en tinea unguis. Instituto de Medicina Tropical. Sección de Micología Médica 2002 - 2010.

Antifúngicos Orales	N° de Pacientes				
	Diario	Interdiario	Semanal	Pulso	Total
Terbinafina 250 mg/día	102	-	-	-	102
Terbinafina 250 mg/interdiario	-	72	-	-	72
Itraconazol 200 mg/pulso	-	-	-	50	50
Fluconazol 150 mg/semanal	-	-	4	-	4
Griseofulvina 500 mg/día	3	-	-	-	3
Total	105	72	4	50	231

La onicomicosis es una de las micosis superficiales con mayor dificultad en el tratamiento; sobre esta, además, recae una elevada tasa de fracaso terapéutico que oscila, según algunos autores, entre el 20–50%; ésto como consecuencia de la combinación de múltiples factores: lo prolongado del tratamiento debido al lento crecimiento de la uña, aunado al alto costo, los cuales son causa de poca adherencia y abandono; a la existencia de resistencia primaria o secundaria del agente causal al antifúngico empleado; al diagnóstico micológico incorrecto o tardío, la presencia de enfermedades asociadas, entre ellas diabetes mellitus y enfermedad vascular, la reactivación de la enfermedad por la presencia de formas artrosporadas del hongo en la uña, que son menos susceptibles al tratamiento, persistiendo el agente en la masa ungueal, entre otras causas^(8,14).

Tinea unguis es una de las dermatofitosis más costosas tanto por su diagnóstico como por su tratamiento. Esta es una enfermedad que no se resuelve espontáneamente, el tratamiento debe instituirse a pesar de ser difícil y prolongado. El mismo incluye una combinación de terapia tópica y sistémica o combinaciones de dos medicamentos orales. En la Sección de Micología Médica se utiliza una modalidad de terapia combinada que consiste en tratamiento oral durante 6 a 10 meses, seguido de aplicación tópica de urea al 30% a modo de mantenimiento por 3 meses más. En caso de detectar cualquier signo de recurrencia, se indica la urea al 30% por periodos prolongados de tiempo, hasta de años.

En este estudio los pacientes con *tinea unguis* recibieron, en su primera fase el tratamiento antimicótico oral, demostrándose que las drogas más efectivas fueron la terbinafina y el itraconazol, tal como es reportado en la literatura^(7,8,15). Sin embargo, se encontraron 4 casos con infección por el Complejo *T. mentagrophytes* y⁽³⁾ por *T. rubrum*, tratados con terbinafina, los cuales no respondieron al tratamiento con esta droga, por lo

que fueron considerados como ejemplos de falla terapéutica a este medicamento, condición que obligó a cambiar el esquema por la terapia de pulso con itraconazol, obteniéndose resultados satisfactorios. Esta situación también ha sido descrita por Mukherjee y col. quienes demostraron resistencia primaria de *T. rubrum* en un paciente con onicomicosis y falla al tratamiento con terbinafina⁽¹⁶⁾. Ya Borelli, en el año 1982 y luego en 1990, describió fallas de tratamiento al ketoconazol y griseofulvina, en pacientes con onicomicosis, por *T. mentagrophytes*^(9,17). Ante esta evidencia se tomó la decisión de tratar a los pacientes con falla a la terbinafina y a aquellos con aislamiento de *T. mentagrophytes* con itraconazol, para evitar esta situación. Sin embargo, no encontramos, en la literatura consultada, ningún reporte de resistencia primaria in vitro de *T. mentagrophytes* a la terbinafina^(18,19).

Utilizamos el itraconazol en los pacientes antes mencionados, en vista de que es una droga con buena acción antifúngica contra los dermatofitos, con rangos de curación micológica descritos en *tinea unguis* entre 65 y 88%. Tiene excelente capacidad de penetración en la uña y alcanza concentraciones inhibitorias efectivas en las zonas distales, las cuales se mantienen de forma eficaz durante varios meses^(8,15).

En este estudio se utilizaron dos esquemas terapéuticos con terbinafina en los pacientes evaluados, a un grupo de 102 (42,5%) pacientes se les administró la droga a la dosis de 250 mg diarios y al otro grupo de 72 (30%) pacientes, la terbinafina se les administró de manera interdiaria, es decir 250 mg los días lunes, miércoles y viernes. Se observó que ambos esquemas de tratamiento fueron efectivos, con resultados similares en cuanto a la mejoría de las lesiones, sin diferencia significativa en cuanto a eficacia y seguridad, lo cual se evidenció a los 6 a 10 meses de terapia. No encontramos otros estudios que hayan utilizado este esquema, solo un estudio en el cual la terbinafina se dio en forma intermitente, es decir 250 mg por día durante 4 semanas, 4 semanas sin tratamiento y otras 4 semanas con tratamiento y otro de 500 mg al día, una semana al mes por tres meses. En ambos casos el régimen continuo resultó ser el más eficaz^(20,21).

El perfil farmacocinético de la terbinafina, le permite alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas efectivas, presentando una vida media en el estrato córneo de 3 a 5 días después de la administración oral de 250 mg/día y permanece en este por un periodo considerable una vez discontinuado el tratamiento⁽²²⁾. Basado en esta premisa y con el objetivo de bajar el costo tan alto para los pacientes, se empleó la modalidad de administrar la terbinafina de una manera interdiaria, lo cual fue exitoso debido a que los pacientes mejoraron, en el mismo lapso de tiempo que con la dosis original y hasta los momentos no hemos detectado recaídas en este grupo, por lo cual recomendamos este esquema terapéutico. También es importante el seguimiento del paciente durante un periodo de tiempo suficiente (2 a 3 meses después de su curación) con el fin de detectar precozmente y tratar la recurrencia. Es de hacer notar que en los pacientes tratados en este estudio se observaron pocos pacientes con efectos adversos producidos por la droga, entre ellos, cefalea de corta duración, náuseas, trastornos digestivos leves, todos autolimitados, ninguno

améritó suspensión del tratamiento.

Debemos destacar que el diagnóstico micológico de estas afecciones fúngicas es muy importante debido a que el éxito del tratamiento depende del aislamiento correcto del agente que esté produciendo la enfermedad y por la misma razón, este debe ser conducido por un médico especialista, ya que son infecciones difíciles de erradicar y de fácil diseminación. Por otra parte la persistencia de estas dermatofitosis, puede favorecer la implantación de infecciones de etiología bacteriana, como es el caso de la celulitis y la erisipela en miembros inferiores, las cuales pueden llegar a ser fatales^(4,23).

A pesar de que las dermatofitosis no son enfermedades que comprometan la vida del paciente, son las responsables de una alta morbilidad y representan un problema de salud pública, por lo cual, el estudio de estas afecciones es relevante cuando se trata del manejo y control de las mismas.

Referencias Bibliográficas

- Centeno S, Marcano M. Micosis superficiales en adultos mayores residentes de la unidad geriátrica "Monseñor Dr. Rafael Arias Blanco", de Juan Griego, Estado Nueva Esparta, Venezuela. *Kasmera* 2007; 35 (2): 137-45.
- Manzano-Gayosso, P. Las micosis superficiales: su relevancia médica y socioeconómica. *Gac Méd Méx* 2008; 144 (2): 123-4.
- Arenas R. Dermatitis en México. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 63-7.
- Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis—epidemiology, diagnosis and management. *Ind Jour of Med Microbiol*. 2008; 26 (2):108-16.
- Cavallera E. Situación de las Micosis. Distrito Federal. Casuística 1988-1997. Instituto de Biomedicina. Laboratorio de Micología. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela* 1998; 32: 4-6.
- Grupos de trabajo de Micología-Venezuela, años 2005-2006. Casuística de micosis superficiales. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela* 2007-2008; 40: 4-9.
- Ballesté R, Mousqués N, y Gezeule E. Onicomicosis: Revisión del tema. *Rev Méd Urug* 2003; 19 (2): 93-06.
- Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernandez-Molina JM, et al. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol*.2010;27(2):49-56
- Borelli D. Cambios en la doctrina de las micosis superficiales. *Dermatología Venezolana* 1990. 28(4):133-138
- Koksal F, Emine Er, Samasti M. Causative agents superficial mycoses in Istanbul, Turkey: Retrospective study. *Mycopathology* 2009; 168: 117-23.
- Neji S, Makni F, Cheikhrouhou F, et al. Epidemiology of dermatophytoses in Stax, Tunisia. *Mycoses* 2009; 52: 534-38.
- Marcano C. Experiencia en el diagnóstico de las onicomicosis. *Arch Venez de Medic Trop* 1997; 1(1): 39-50.
- Grupos de trabajo de Micología Venezuela años 2004-2005. Casuística de dermatomicosis, agentes causales. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela* 2006; 39: 4-6.
- Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:127-129
- Jain S, Shegal V. Itraconazol: un antifúngico oral eficaz frente a la onicomicosis. *Inter J of Dermatol*. 2001; 40: 1-5.
- Mukherjee P, Leidich S, Isham N, et al. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrobiol Agents Chemother*. 2003; 47: 82-6.
- Borelli D. Quetoconazol en micosis superficiales. Combinación con el tratamiento tópico. *Act. Med. Ven.* 1982; 29 (2,3 y4):113-118
- Martins de Almeida L, Alves de Freitas Souza E, et al. Resposta in vitro de fungos agentes de micosis cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):249-55.
- Diogo H, Melhem M, Sarpieri A, et al. Avaliação do método de disco-difusão para determinação da eficácia da terbinafina in vitro em agentes de micoses superficiais e subcutâneas. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):324-30.
- Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, et al. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(3): 256-62.
- Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4): 578-84.
- Lamisil® terbinafina. Un nuevo avance en la terapia antifúngica de la piel y de las uñas. Revisión clínica y técnica. Laboratorio Novartis 1993: 4-67.
- Roldan Y, Mata-Essayag S, Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. *Mycosis* 2000; 43; 181-93.