



# Terbinafina por vía oral en el tratamiento de la tinea unguium de los pies. Eficacia entre 12 y 24 semanas de tratamiento

Josep M<sup>a</sup>. Torres-Rodríguez<sup>1</sup>, Neus Madrenys-Brunet<sup>1</sup>, Alejandro Urrea-Arbeláez<sup>2</sup> y Olga López-Jodra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>G.R. Micología Experimental i Clínica, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona y <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

## Resumen

Se ha administrado terbinafina 250 mg/día por vía oral a 21 pacientes afectados de tinea unguium de las uñas de los pies producida por *Trichophyton rubrum* (14 casos) o *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (siete casos). El tratamiento se prolongó durante 12 semanas en 11 pacientes (grupo A) y durante 24 semanas en los nueve restantes (grupo B). La composición de ambos grupos se obtuvo por distribución aleatoria. Se valoró la respuesta clínica a las 12, 24 y 48 semanas así como la negativización de los cultivos y examen microscópico directo. También se consideró la presencia de efectos adversos durante el período de tratamiento.

A las 24 semanas de tratamiento el 55,5% de los pacientes del grupo A habían curado totalmente sus lesiones. Solamente un paciente no respondió al tratamiento. En el grupo B el 66% habían curado su tinea unguium y el resto (tres pacientes) presentaban mejoría clínica evidente aunque los cultivos persistían positivos. A las 48 semanas los resultados fueron similares exceptuando el empeoramiento de las lesiones en un paciente del grupo B. Solamente se registró un caso de urticaria aguda que desapareció al detener la administración de terbinafina.

La terbinafina por vía oral es un antifúngico eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la tinea unguium de los pies. Doce semanas de tratamiento son suficientes en la mayoría de los casos; sin embargo, en las infecciones por *T. rubrum* existe la posibilidad de recaídas que hacen necesario un seguimiento a largo plazo.

## Palabras clave

Terbinafina, Tinea unguium, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*

## Oral terbinafine for the tinea unguium of the toenails. Efficacy between 12 and 24 weeks of treatment

## Summary

Terbinafine 250 mg po daily was administered to 21 patients affected by tinea unguium of the toenails. In 14 cases *Trichophyton rubrum* was the aetiological agent while *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* affected the rest. The treatment was administered randomized during 12 or 24 weeks in two groups of 11 (group A) and 10 (group B) patients. The clinical and mycological response was evaluated at week 12, 24 and 48. Adverse events were registered during the therapeutic period.

At week 24, 55.5% of patients from group A were cured, only one patient did not improve and cultures were positive. In group B 66.6% were cured and three were clinically improved but cultures were positive. In the last control after 48 weeks the results were similar except one patient of the group B who worsened of his nails lesions. Only one case of acute urticaria was noted, the symptoms disappeared after the withdrawal of terbinafine.

Terbinafine per os is a safe and effective antifungal for the treatment of the tinea unguium of the toenails. A period of 12 weeks of administration is enough in most of cases but when *T. rubrum* is the aetiology relapse could be possible.

## Key words

Terbinafine, tinea unguium, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* var. *interdigitale*

### Dirección para correspondencia:

Dr. Josep M. Torres-Rodríguez  
GREMEC, IMIM, Avda. Dr. Aiguader 80,  
08003 Barcelona, España  
Tel.: +34-93 2211 009; Fax: +34-93 2213 237  
E-mail: jmtorres@imim.es

Aceptado para publicación el 4 de mayo de 1998

El tratamiento de las onicomicosis producidas por hongos dermatofitos o tinea unguium, y en especial la que afecta las uñas de los pies siempre se ha considerado problemático por la poca respuesta terapéutica a los antifúngicos tópicos convencionales y a la griseofulvina [1]. Con la comercialización de los nuevos antifúngicos como el

itraconazol, el fluconazol y la terbinafina, el tratamiento se ha simplificado y se han obtenido buenas respuestas terapéuticas y escasos efectos secundarios adversos aplicando diferentes pautas sea intermitentes o continuadas [2,3]. Sin embargo el período de administración del anti-fúngico debe ser precisado para no alargar innecesariamente el tratamiento.

La terbinafina es una alilamina introducida en España en 1991 que a través de la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa altera la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular de los hongos, demostrando una acción fungicida sobre los dermatofitos [4], por lo que una de sus principales indicaciones es el tratamiento de las infecciones de las uñas producidas por estos hongos [1,2]. Aunque genéricamente el periodo de tratamiento recomendado es de 6 a 24 o más semanas, es necesario efectuar estudios controlados y verificar cuál es el tiempo más adecuado para obtener la mejor respuesta terapéutica, especialmente en las infecciones de las uñas de los pies.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se han incluido en el estudio un total de 21 pacientes con alteraciones de las uñas de los pies que superaban el 75% de su superficie total en quienes el examen microscópico directo fue positivo y en el cultivo en medio de agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida se aislaron dermatofitos. De forma randomizada se distribuyeron en dos grupos de 11 y 10 pacientes respectivamente. El primero de estos grupos, o grupo A recibió un comprimido de terbinafina de 250 mg al día durante 12 semanas mientras que el grupo B fue tratado con la misma dosis durante 24 semanas.

La distribución por sexo y edad así como el agente etiológico y el período de evolución de las lesiones ungueales se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas y patológicas de los pacientes afectados de tinea unguium de pies tratados con terbinafina durante 12 semanas (grupo A) y 24 semanas (grupo B).

	Grupo A	Grupo B
Edad (en años)	41 ± 18	43,5 ± 21
Sexo femenino	5	4
masculino	6	5
Nº uñas afectadas	20	17
<i>Trichophyton rubrum</i>	7	7
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	4	2
Años de evolución	4,7 ± 3	3,9 ± 2,5

En cada paciente se efectuó un análisis de sangre previo al inicio del tratamiento que se repitió a las 12 semanas (grupo A y B) y a las 24 semanas (grupo B solamente). Se efectuaron controles clínicos periódicos evaluándose el estado de las uñas y los cultivos a las 12, 24 y 48 semanas de iniciar el tratamiento.

Se consideró curación cuando la uña se hubo normalizado su aspecto y el examen directo y cultivo resultaron negativos. Se consideró como respuesta micológica si los cultivos y el examen microscópico directo se habían negativizado pero persistían alteraciones de las uñas que no superaban el 25% o más de la superficie ungueal. Mejoría clínica si mostraba entre un 25 y 50% de normalización de la uña pero el cultivo seguía siendo positivo y fracaso si la uña no se había normalizado o las alteraciones eran inferiores al 25% de la uña y el cultivo persistía positivo. Para valorar la respuesta al tratamiento se tomó en consideración siempre la uña que mostraba mayor superficie alterada y que siempre fue del 75% o más.

## RESULTADOS

*Trichophyton rubrum* se aisló en 14 de los pacientes seleccionados y *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* en los siete restantes, distribuyéndose en siete pacientes con tinea unguium producida por *T. rubrum* y cuatro por *T. mentagrophytes* en el grupo A y el resto (siete *T. rubrum* y dos *T. mentagrophytes*) en el B.

El total de uñas afectadas fue de 37 entre las cuales de manera constante estaba afectada la uña del dedo gordo de uno u otro pie. En todos los casos la superficie afectada era igual o superior al 75%.

En la Tabla 1 se muestra la distribución por edades, sexo y tiempo de evolución de las lesiones, mientras que en la Tabla 2 se presenta la respuesta terapéutica a las 12, 24 y 48 semanas para cada uno de los grupos.

**Tabla 2.** Tratamiento de la tinea unguium de los pies con terbinafina 250 mg/día durante 12 semanas (grupo A) y 24 semanas (grupo B). Respuesta terapéutica y evolución.

Evaluación	Semanas						
	Grupos	12		24		48	
		A	B	A	B	A	B
Curación completa	3	2	5	6	5	6	
Negativización cultivos	1	1	1	1	0	0	
Mejoría clínica	4	5	2	2	2	1	
No respuesta	1	1	1	0	1	1	

Un paciente del grupo B presentó un brote de urticaria aguda que desapareció al suspender el tratamiento, mientras que otros dos pacientes no regresaron a los controles indicados por lo que la evaluación final del tratamiento se ha efectuado en nueve pacientes de cada grupo a las 12 y 24 semanas y en ocho por grupo a la semana 48.

A las 12 semanas del tratamiento ocho pacientes de cada grupo (89%) estaban curados (33% y 22% respectivamente) o presentaban mejoría evidente de sus lesiones. A la semana 24 de iniciado el tratamiento el 55,5% de los pacientes del grupo A y el 66,6% del grupo B habían curado sus lesiones considerándose en un solo paciente del grupo A que el tratamiento había sido un fracaso. A las 48 semanas el 87,5% de los pacientes tratados habían negativizado sus cultivos y solamente en un caso de cada grupo se consideró que la respuesta era insuficiente y los cultivos fueron positivos para *T. rubrum* por lo que se clasificaron como fracaso terapéutico.

La única diferencia encontrada entre ambos grupo fue de una curación en el grupo B versus una mejoría en el A.

A parte del caso de urticaria aguda descrito no se registraron otros efectos adversos y los análisis de sangre no mostraron anomalías a las 12 y 24 semanas de tratamiento.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la tinea unguium de los pies es considerado de máxima dificultad por la baja tasa de curaciones [5] y la elevada tendencia a recidivar, relacionada en gran medida a la extrema persistencia de su agente etiológico más común, *T. rubrum*, dermatofito altamente adaptado a la queratina humana.

Hasta la comercialización de los nuevos triazoles y de la terbinafina, la administración oral de griseofulvina

apenas si llegaba a curar un 40% de las tiñas de la uña, a pesar de que se efectuaran tratamientos largos de 9 a 18 meses con dos o más tomas diarias los que frecuentemente se acompañaban de efectos adversos [1].

La elevada especificidad de la terbinafina sobre los hongos dermatofitos y la baja prevalencia de efectos adversos [6] con la comodidad de su administración en dosis única diaria, determinan que sea uno de los antifúngicos más utilizados en la actualidad para el tratamiento de las tiñas, y en especial de la tiña unguium [7]. Los resultados de este estudio, que concuerdan con los publicados por otros autores [7], demuestran que con pautas de 12 semanas se obtiene una elevada tasa de curaciones y

mejorías (89%) similar a la que se alcanza a las 24 semanas. Esta tasa de curaciones se mantiene al año de haber finalizado el tratamiento. En este estudio los fracasos terapéuticos solamente se observaron en un paciente por grupo, en ambos el agente causal fue *T. rubrum*.

Los resultados de este estudio sugieren que al utilizar terbinafina en dosis única diaria, en la gran mayoría de los casos de tiña unguium de los pies es suficiente un tratamiento de 12 semanas de duración ya que su efecto se mantiene durante largo tiempo.

## Bibliografía

1. Hay RJ. Treatment of dermatomycoses and onychomycoses. State of the art. Clin Exp Dermatol 1992;17(Suppl 1):2-5.
2. Elewski BE, Hay RJ. Update on the management of Onychomycosis: highlights of the third annual international summit of cutaneous antifungal therapy. Clin Infect Dis 1996;23:305-313.
3. Coldiron B. Recalcitrant onychomycosis of the toenails succesfully treated with fluconazole. Arch Dermatol 1992;128:909-910.
4. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol 1992;126 (Suppl 39):2-7.
5. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Fungal nails disease: a guide to good practice (report of a Working Group of the British Society for Medical Mycology. Br Med J 1995; 311:1277-1281.
6. Hall M, Krupp P, O' Sullivan D. Safety of oral terbinafine. Results of a postmarketing surveillance study in 25884 patients. Arch Dermatol 1997;133:1213-1219.
7. Shear NH, Gupta AK. Terbinafine for the treatment of podal onychomycosis. Arch Dermatol 1995; 131:937-942.