

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

ESTUDIO CLINICO COMPARATIVO ABIERTO, CON DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON ITRACONAZOL EN PULSOS, PARA ONICOMICOSIS

Zuluaga de Cadena, Angela

RESUMEN

La onicomicosis constituye un problema terapéutico por la variación en su etiología, la dificultad en lograr niveles altos de las drogas en la lámina ungueal y la poca penetración de los tratamientos tópicos. Conociendo la capacidad del itraconazol (ITZ) de permanecer en la uña, después de suspendida la droga, planeamos comparar 2 esquemas de terapia en pulsos.

El objetivo es tratar de conseguir respuesta con dosis menores de la droga.

Se seleccionaron 20 adultos con diagnóstico de onicomicosis, comprobado por KOH y/o cultivo, que consultaron al CES de Sabaneta entre 1992 y 1994.

A los 10 primeros se les administraron 200 mg. diarios del ITZ por un mes y luego pulsos de 400 mg., un solo día de la semana por otro mes. A los últimos se les hizo el mismo esquema, pero los pulsos se continuaron por un mes más, con evaluaciones mensuales hasta los 6 meses en ambos grupos.

Los resultados en ambos grupos al final del estudio fueron: clínicamente ninguno permaneció sin cambios o estuvo peor; 7 tuvieron moderada mejoría y 6 se curaron.

Al examen micológico el 59% eran negativos al final del estudio. No hubo efectos secundarios.

Aunque el tamaño de la muestra no permite hacer análisis de significancia estadística, sí podemos concluir que la terapia en pulsos de ITZ abre otra posibilidad de tratamiento para la onicomicosis.

Palabras Clave: Itraconazol, Pulsos, Onicomicosis.

INTRODUCCION

La onicomicosis es la invasión de la uña por un hongo. Esta puede ser causada por dermatofitos (tinea ungueum), levaduras (Candida) y mohos. En las manos es producida frecuentemente por hongos del género Candida, los cuales pueden comprometer también los pliegues ungueales (perionixis). Los dermatofitos y los mohos afectan más las uñas de los pies.¹

La onicomicosis constituye un problema terapéutico. Los tratamientos tópicos frecuentemente resultan ineficaces por la dificultad de su absorción a través de la queratina dura de la uña.^{2,3} Recientemente se han desarrollado lacas que logran una mejor penetración.^{4,5,6}

Los antifúngicos sistémicos más antiguos como el ketoconazol y la griseofulvina, requieren dosis altas por largos períodos de tiempo con poca respuesta, efectos secundarios y frecuentes recaídas, ya que rápidamente decaen sus niveles terapéuticos al suspenderlos.^{7,8}

El itraconazol es un derivado triazólico de amplio espectro, altamente efectivo contra dermatofitos, levaduras y hongos dimórficos.

Evaluaciones realizadas en más de 15.000 pacientes no mostraron efectos secundarios importantes ni clínicos, ni de laboratorio.

Estudios con 100 mgr. de itraconazol diarios por 5-8 meses han mostrado respuesta clínica en el 80% de los pacientes, con 60-76% de curación micológica.¹²

Estudios farmacocinéticos demuestran una gran afinidad por la queratina dura de la uña: Al mes hay niveles detectables en el lecho ungueal; estos niveles persisten en las uñas de los pies hasta 6 meses después de suspendida una terapia de tres meses, por vía oral.^{13,14}

Basados en la farmacocinética del itraconazol en las uñas, planeamos un estudio con dosis inicialmente diaria, y luego una vez semanal, para evaluar la respuesta a pulsos de la droga, en el tratamiento de onicomicosis.

Angela Zuluaga de Cadena, Jefe de Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud C.E.S.
Correspondencia: Angela Zuluaga de Cadena, Fax: (94) 312 01 46, Medellín Colombia.

MATERIALES Y METODOS

Este fue un estudio abierto, descriptivo, longitudinal.

Se estudiaron 20 pacientes adultos con diagnóstico clínico comprobado por estudios micológicos (directo con KOH y/o cultivo) de onicomicosis, que consultaron al Servicio de Dermatología del C.E.S. entre 1992 y 1994.

Se excluyeron las personas que estuvieran recibiendo terapia antimicótica en el último mes, mujeres embarazadas, y quienes estuvieran tomando drogas que interfirieran con el itraconazol (rifampicina, anticonvulsivantes, anticoagulantes, antituberculosos, antiácidos, digitálicos, ciclosporina, antagonistas H₂ de la histamina).

Los 10 primeros pacientes (GRUPO 1) recibieron 200 mgr. diarios V.O. en una sola toma en la mañana por un mes, y luego 400 mgr. divididos en dos dosis, un solo día de la semana, por otro mes, con controles al inicio, al mes, y a los 2, 4 y 6 meses.

A los últimos 10 pacientes (GRUPO 2) se les administraron 200 mgr. diarios de itraconazol por un mes, y 400 mgr. semanales (divididos en dos dosis un solo día de la semana) por dos meses más, con controles al inicio, al mes y a los 2, 4 y 6 meses.

Las variables registradas al inicio en el protocolo para TODOS los pacientes fueron: edad, sexo, raza, peso, duración de la onicomicosis en años; los tratamientos antimicóticos previos tópicos o sistémicos; los antecedentes de enfermedad; la presencia de enfermedad concurrente y la localización en manos o pies.

Al examen físico se les consignó la presencia o no de los siguientes signos: hiperqueratosis, paquioniquia, onicolisis, paroniquia y leuconiquia.

Al comienzo se marcó con tinta china, haciendo un surco hasta donde se extendiera el compromiso en cada uña, y con base en la longitud total de la lámina ungueal, se calculó el porcentaje afectado.

En cada control se hizo una evaluación clínica y micológica y se buscaron efectos secundarios. Al inicio y al mes de tratamiento se hicieron pruebas de función hepática (TGO, TGP, fosfatasas alcalinas y bilirrubina total y directa). Al final, se estableció la evaluación clínica así:

1. Curación sin lesión residual
2. Curado con residuos (distrofia de uña sin los signos clínicos descritos al inicio).
3. Moderada mejoría (cuando estos signos habían disminuido).
4. Sin cambios
5. No evaluado

Metodología Estadística

Para cada variable en estudio se presentarán tablas estadísticas univariadas y bidimensionales de frecuencia absoluta (número de casos encontrados) y frecuencia relativa (porcentaje de par-

ticipación con respecto al total); medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar).

Los resultados estadísticos presentados en el estudio clínico permiten concluir descriptivamente en términos absolutos (frecuencia), relativos (porcentaje) y de tendencia central (promedio) de las diferencias encontradas al comparar el grupo No. 1 de pacientes frente al grupo No. 2. Por tanto, no se presenta análisis de significancia estadística, lo cual obedece al número reducido de pacientes en cada grupo para aplicar los tests estadísticos.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 personas, de las cuales 4 tuvieron datos incompletos y fueron excluidas del análisis. De los 16 sujetos de estudio, 7 eran hombres y 9 mujeres, todos de raza mestiza.

Las edades variaron entre 18 y 65 años, con un promedio de 44 años y tenían un peso promedio de 65 kgs.

La duración de las onicomicosis fluctuó entre 0,3 y 22 años, con un promedio de 5,4 años. Un paciente había recibido ketoconazol por vía oral sin respuesta, y 6 habían usado antimicóticos tópicos antes de entrar en el estudio.

Dentro de los antecedentes personales, se encontró historia de reacciones alérgicas a la aspirina y a las sulfas en dos de ellos y una paciente estaba recibiendo prednisolona por vía oral, para el tratamiento de una enfermedad de Addison.

En cuanto a la localización, 3 tenían compromiso de las uñas de las manos, 12 de los pies y un paciente de ambos.

Los signos más frecuentes fueron la onicolisis y la leuconiquia, presentes en catorce casos, seguidos por la hiperqueratosis en trece de ellos; en cuatro pacientes hubo paquioniquia y sólo en dos paroniquia.

En cuanto al germen aislado: 8 fueron causados por *Candida*, 7 por dermatofitos y de uno no se obtuvo información (Tabla 1).

Germen	Grupo 1	Grupo 2	Total
<i>T. rubrum</i>	2	2	4
<i>T. mentagrophytes</i>	1	1	2
<i>E. floccosum</i>	0	1	1
<i>Candida albicans</i>	2	1	3
Otros	3	2	5
Sin Información	0	1	1

En la Figura 1 se muestra la evolución del compromiso durante el tratamiento y en el seguimiento, comparando las uñas del lado derecho con las del izquierdo en el GRUPO 1. Y en la Figura 2 se muestra la misma evolución, en el GRUPO 2. En ellas se observa que hay una disminución gradual del porcentaje de uña afectado, aun después de suspendida la droga, con ambos esquemas en forma semejante.

En la Figura 3 se muestra el resultado del directo con KOH, el cual fue positivo en todos los pacientes al inicio del tratamiento; disminuyó su positividad en los primeros dos meses en ambos grupos y se mantuvo más o menos constante en el seguimiento posterapia.

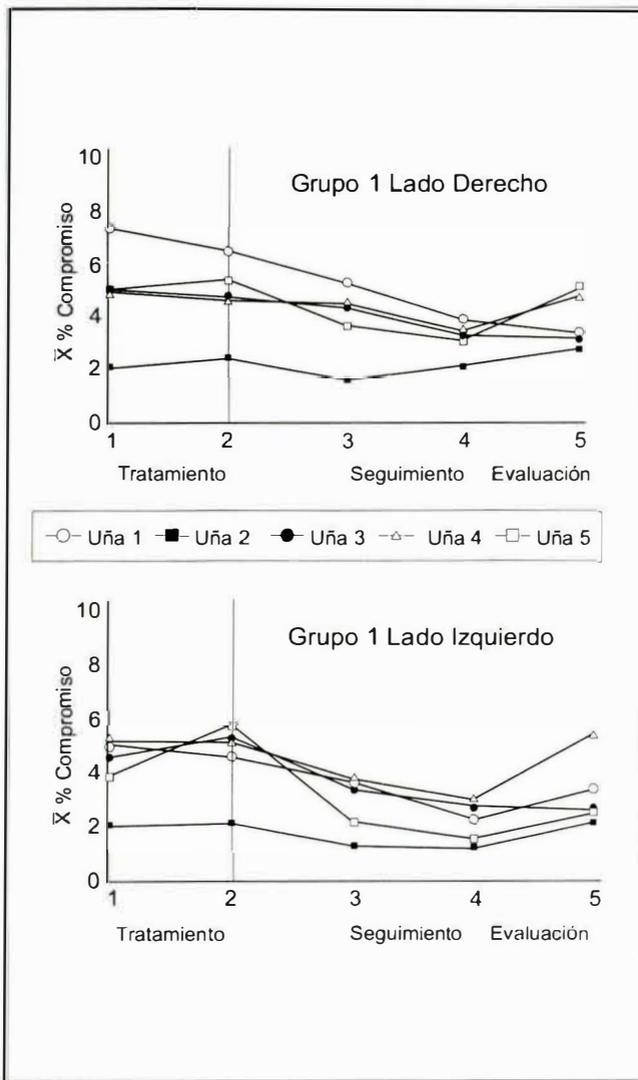


Fig. No. 1. Evolución del promedio de compromiso de cada uña durante el tratamiento y seguimiento.

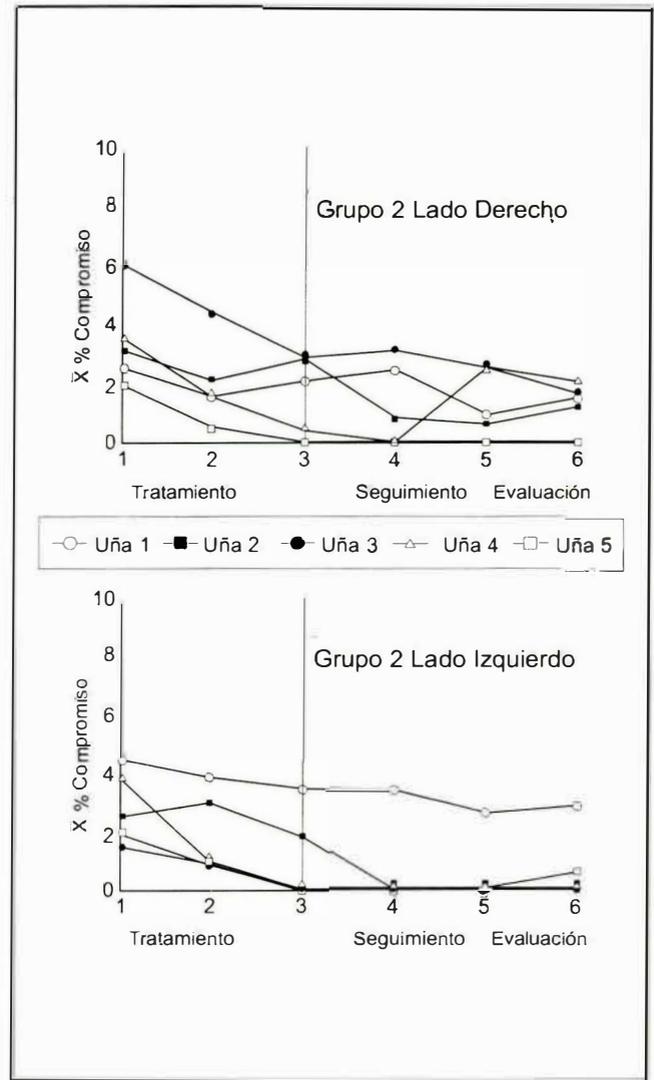


Fig. No. 2. Evolución del promedio de compromiso de cada uña durante el tratamiento y seguimiento.

En la evaluación clínica (Tabla 2) todos los pacientes evaluados tuvieron alguna respuesta al final del estudio: 7 con moderada mejoría y 6 curados; 2 no se evaluaron.

En la Figura 4 se presenta una paciente del GRUPO 1 con onicomicosis del primer artejo, antes del tratamiento; y en la Figura 5, la misma uña muestra moderada mejoría 5 meses después.

Ningún paciente presentó efectos secundarios clínicos ni alteraciones de laboratorio, con ambos esquemas de tratamiento.

Tabla 2. Evaluación clínica de los pacientes de ambos grupos.

Evaluación	1a.		2a.		3a.		4a.	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
Cuadro sin residuos	0	0	0	0	0	0	1	0
Cuadro con residuos	0	0	1	2	4	3	1	4
Moderada mejoría	6	4	6	3	3	1	5	2
Sin cambios	2	4	1	3	1	3	0	0
No evaluado	0	0	0	0	0	1	1	2

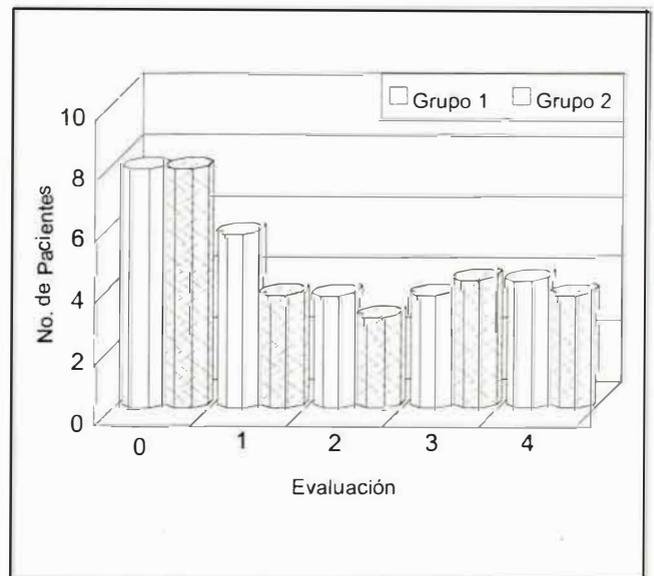


Fig. No. 3. Positividad del examen directo con KOH durante el estudio en ambos grupos.



Fig. No. 4. Paciente del Grupo 1 con onicomicosis del 1er. artejo al inicio del tratamiento.



Fig. No. 5. La misma paciente de la Fig. No. 4, después de 5 meses de iniciado el tratamiento.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La onicomicosis es una enfermedad de la edad adulta; nuestros pacientes tenían 44 años de edad, en promedio.

Es llamativa su cronicidad, y ello se debe, entre otros factores, a lo poco sintomática y a la baja respuesta al tratamiento. En este estudio la evolución fluctúa entre 0,3 y 22 años y 7 de los pacientes habían recibido antimicótico, sin éxito.

Cuando la onicomicosis es causada por levaduras, es más frecuente el compromiso de las uñas de las manos; aunque la *Candida* fue el agente más frecuente en nuestro estudio (8 casos), sólo 4 personas tenían afectadas éstas. Llama la atención, que 5 eran *Candida* no albicans. De los dermatofitos, el *Trichophyton rubrum* fue el más frecuentemente reportado.

Los signos clínicos más comunes siguen siendo la onicolisis y la leuconiquia, seguidas de la hiperqueratosis subungueal.

Aunque el número de pacientes fue escaso, observando las figuras 1 y 2 nos parece apreciar que:

- ♦ Se comportan de forma muy semejante ambos lados del cuerpo.
- ♦ Mientras están tratamiento, la tendencia es a disminuir el compromiso de las uñas, con ambos esquemas.

- ♦ Por coincidencia, los pacientes del grupo 2 tenían en general menos compromiso de las uñas.
- ♦ Las uñas con menos compromiso se curaban más en el segundo esquema de tratamiento.
- ♦ Parece que la respuesta es semejante mientras se da la dosis diaria que mientras se dan pulsos.
- ♦ Para el cuarto mes en general todas las uñas han disminuido su compromiso.

Evaluada la positividad del KOH (Fig. 3), se observa disminución durante los meses de tratamiento y esta respuesta persiste en la observación posterapia en el 50% de los pacientes.

La evaluación clínica durante el estudio muestra que todos los pacientes evaluados al sexto mes, tenían algún tipo de respuesta: en cerca de la mitad la respuesta era moderada y el resto habían curado.

Con este esquema de tratamiento, la droga no presentó efectos secundarios.

En conclusión: se presenta un esquema de tratamiento para la onicomicosis con una dosis inicial diaria de 200 mgr. de itraconazol y pulsos semanales de 400 mgr., en el grupo 1 por un mes, y en el grupo 2 por dos meses más.

Aunque el escaso número de pacientes no permite hacer análisis de significancia estadística, con el itraconazol se observa respuesta clínica y micológica con el tratamiento en pulsos, y ésta continúa aun después de suspender la droga, con ambos esquemas. No produjo efectos secundarios.

Los pulsos de tratamiento con itraconazol para onicomicosis se presentan como una alternativa real, efectiva y segura.

AGRADECIMIENTOS

A Janssen Farmacéutica por el suministro de la droga.

SUMMARY

Onychomycosis is a therapeutic problem because of its variable etiology, the low concentrations of drug that reaches the nail plate level and the poor penetration capacity of topically applied drugs. Since it is known that itraconazole (ITZ) remains at the level of the nail plate after having stopped its administration, we designed a comparative two scheme pulse therapy. The aim was to obtain a good therapeutic response with lower drug dosage.

We selected 20 adult patients with KOH and culture proved onychomycosis, from the CES outpatient clinic in Sabaneta between 1992 and 1994.

The first 10 patients received 200 mgrs. daily of ITZ for a month, and then a pulse dose of 400 mgrs., a single day weekly for an additional month. The other 10 patients received the same scheme, but the pulses were continued for an addi-

tional month; both groups were evaluated monthly for six months.

At the end of the study, the results were; none was clinically equal or worse; 7 achieved moderate improvement and six were and six were cured.

50% were mycologically negative at the end of the study and no adverse reactions to the drug were observed.

Although the sample is too small for statistically significant analysis, we conclude that ITZ pulse therapy is another good therapeutic alternative for the treatment of onychomycosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Degreef H. Onychomycosis B.J.C.P. suppl. 1993; 71:91-97.
2. Hay R.J. et al. The tropical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. *Clinical Experimental Dermatology*. 1988; 13:164-167.
3. Hay R.J.A. comparison of tioconazole 28% nail solution versus base as an adjunct to oral griseofulvin in patients with onychomycosis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1987; 12:175-177.
4. Tulli A. et al. The treatmente Monychomycosis with a new form of tioconazole. *Chemioterapia international Journal of the mediterranean society of Chemotherapy*. 1988; 7:160-163.
5. Zaug M. et al. Amorolfine in the treatment of onychimycosis and dermatomycoses (and overview), *Clinical and experiemental dermatology*. 1992; 17 Suppl 1.&1-70.
6. Baran R. Amorolfine anil lacquer: A new transsoqual delivery system for nail mycosis. *JAMA SEA* 9. 1993; suppl 4:5-6.
7. Sveigaard E. Oral ketoconazole as an altermnative to griseofulvin in recalcitrant dermatopyte infections and onychomycosis. *Acta Der. veneral (stockh)*. 1985; 65:143-149.
8. Hay R.J. Treatment of dermatomycosis and onychomycosis state of theart. *Clinical and experimental dermatology* 17. 1992; suppl 1:25.
9. Hay R.J. et al. An evaluation of itraconazole in the management of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*. 1988; 119:359-366.
10. Walsoe L. et al. itraconazole in onychomycosis. *Acta Derm Venereol (stockh)*. 1990; 70:137-140.
11. Goodfeld MID et al. Short duration therapy with terbinafine tor dermatophyte onychomycosis a multicentrttrial. *Br. J. Dermatol*. 1992; 126:33-35.
12. Cauwenbergh G. et al the clinical use of itraconazole in superficial and deep mycosis in recent treants in the discovery, development and evaluation of anti-frugal agents. Ed by Rafrontling, Barcelona. 1987; 273-234.
13. Matthiew I. et al. itraconazole penetrates the nail voa the nail matrix and the nail bed: an investigation in onychomycosis. *Clin. Exp. Dermatol*. 1990; 16:374-376.
14. Wiilermesen M. et al. Post-treatment intraconazole levels in the nail. *J. Am. Acad Dermat*. 1992; 26:731-735.