

# KETOCONAZOL Y GRISEOFULVINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TINEA UNGUIUM

ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO

B. SIERRA DE A., A. RESTREPO, M. D. ARANGO, L. E. CANO

Se realizó un estudio doble ciego utilizando ketoconazol (200 mg/día) y griseofulvina (500 mg/día) en 19 pacientes con tinea unguium. El tratamiento se prolongó por 12 meses. Seis meses de tratamiento revelaron porcentajes de curación clínica del 56.1% y de 38.4% para el ketoconazol y la griseofulvina, respectivamente. Doce meses de tratamiento aumentaron las cifras a 84.9% (ketoconazol) y 60.7% (griseofulvina). La curación clínica y micológica se produjo en el 66.6% de los pacientes tratados con ketoconazol y en el 50.0% de los que recibieron griseofulvina. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. Los resultados indican que el nuevo derivado imidazólico es una alternativa importante para el tratamiento de la tinea unguium.

## INTRODUCCION

Entre las distintas formas de onicomiosis, término éste que designa todas las infecciones micóticas de la placa ungueal, la tinea unguium ocupa un lugar importante no sólo por su frecuencia sino también por su cronicidad y por las dificultades existentes para una adecuada terapia. Esta entidad es producida por dermatofitos, especialmente por el *Trichophyton rubrum*. Usualmente el compromiso es múltiple. El crecimiento del hongo se hace en las capas ventrales y medianas de la placa ungueal, en sitios adyacentes al nicho donde la queratina no solamente

es más suave sino que está próxima a tejidos compuestos por células vivas. El nicho ungueal constituye el asiento primario de la invasión, actuando también como fuente de continua reinfección para la uña en crecimiento (1-3). La reacción de estos tejidos al agente invasor ocasiona el engrosamiento paulatino de las capas de queratina, para terminar en queratosis subungueal franca. A su vez, tal anomalía ocasiona levantamiento y desprendimiento del extremo libre de la placa, con la penetración de aire y la aparición de onicólisis. A medida que el proceso avanza, se pierde la transparencia y la dureza de la placa, la cual se vuelve muchísimo más frágil y luce anormal en su aspecto (1-3).

Hasta hace poco la única terapia efectiva era la griseofulvina, antibiótico polieno, que debe administrarse por períodos mayores de 6 meses. Sin embargo, la proporción de pacientes que curan con este tratamiento es tan solo del 50% (1-3), haciéndose evidente que son necesarias otras formas de terapia para combatir esta micosis. El ketoconazol es un derivado imidazólico soluble en agua, que ha demostrado ser activo "in vitro" contra los agentes causales de las dermatofitosis, a concentraciones compatibles con los niveles séricos alcanzados después de su administración oral (4). Ensayos terapéuticos han señalado que esta droga es efectiva para el tratamiento de tales micosis, inclusive en pacientes crónicos, que no responden a la griseofulvina (4-7). La experiencia con la tinea unguium parece también promisoriosa, con proporciones de curación por encima del 50% (4, 8). Sin embargo, no existen estudios comparativos entre la griseofulvina y el ketoconazol que permitan definir el valor del

---

Dra. Beatriz Sierra de A., Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín; Angela Restrepo M., María Dolores Arango de G. y Luz Elena Cano R., Corporación de Investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Solicitud de separatas a la Dra. Sierra.

nuevo fármaco en el tratamiento de este desorden.

Presentamos a continuación los resultados de un estudio doble ciego, realizado en un grupo de pacientes con tinea unguium.

#### MATERIAL Y METODOS

Entre febrero y mayo de 1981 se estudiaron 21 pacientes con tinea unguium (uñas de pies y/o manos), comprobadas por examen directo y aislamiento en cultivo del dermatofito agente causal. Los estudios micológicos fueron realizados de acuerdo a técnicas estándar (3). Cada paciente era informado sobre la forma de terapia, la circunstancia de no conocer cuál de los dos medicamentos (griseofulvina, ketoconazol) iba a recibir y la necesidad de cooperar en un estudio de 12 meses de duración que presuponia revisiones bi-mensuales. El tratamiento era iniciado solamente si el paciente no había recibido antimicóticos en el último mes. Si el paciente aceptaba participar en el estudio, recibía la medicación codificada, 60 cápsulas por mes, a razón de 2 cápsulas diarias, las que debían ser ingeridas con el desayuno. Tales cápsulas que eran idénticas en su apariencia, correspondían a 250 mg de griseofulvina micronizada (G) o a 100 mg de ketoconazol (K). De cada número código existían 12 frascos con 60 cápsulas cada uno. Se tuvo especial cuidado en suministrar siempre al paciente las cápsulas correspondientes a su número de código. Las mujeres se aceptaron solamente si eran post-menopáusicas o si se encontraban practicando el control natal.

Durante el tratamiento, los pacientes no recibieron otros medicamentos antimicóticos (orales o tópicos). Además, se evitó el uso de antiácidos, anticolinérgicos y de otras drogas que reduzcan la secreción gástrica, ya que éstos interfieren con la correcta absorción del ketoconazol (4).

Cada dos meses se efectuaba la revisión clínica, de acuerdo a un protocolo diseñado anteriormente, anotando los efectos colaterales de la medicación. Cada 6 meses se realizaban, además, estudios micológicos y algunos controles de sangre (hemograma y pruebas de función hepática).

#### RESULTADOS

Dos de los pacientes abandonaron la terapia después de 2 meses de su iniciación. Los restantes 19 completaron el año prescrito en el estudio. Por consiguiente, el análisis que sigue se limitará a este número de casos. Cuando el último de los pacientes terminó la medicación, los códigos fueron revelados, encontrándose que 9 pacientes habían recibido ketoconazol y 10 griseofulvina. Los grupos así constituidos revelaron los datos consignados en la Tabla 1. En ella puede apreciarse una distribución casi igual en sexos para K y un predominio de hombres en el caso de G. Ambos grupos estuvieron constituidos por adultos con edades promedios comparables. La evolución de las lesiones fue mayor en el caso de G, 6.4 años vs. 4.1 en el grupo con K. Todos los pacientes tenían lesiones en las uñas de los pies y 3 las presentaban además, en las manos. Estos últimos estuvieron en el grupo con G. El número de uñas afectadas fue superior en el grupo G que en el K (4.1 vs. 3.2). Ambos grupos habían utilizado medicaciones antimicóticas en el pasado aunque todos aquéllos en el grupo con K habían usado G o tópicos.

Los estudios micológicos directos iniciales revelaron restos de micelio en todos los casos. Ocho de los 9 pacientes con K fueron positivos para *T. rubrum* y el restante para *T. mentagrophytes*. En el grupo con G, 8 correspondieron a *T. rubrum* y 2 a *T. mentagrophytes*.

Tabla 1. Características generales de 19 pacientes con tinea unguium tratados por un año con ketoconazol o griseofulvina.

Características	Medicación suministrada	
	Ketoconazol N = 9	Griseofulvina N = 10
Sexo: Masculino	4	8
Femenino	5	2
Edad promedio: (años)	42	37
Tiempo promedio evolución lesiones: (años)	4.1	6.4
Uñas pies	9	10
Localización lesiones: Uñas manos y pies	0	3
Nº uñas afectadas: (promedio)	3.2	4.1
Tópicos	6	3
Tratamientos previos: Griseofulvina	3	3

Se anotó la presencia de 3 tipos de lesiones predominantes: fragilidad ungueal, onicólisis y queratosis subungueal. La frecuencia de tales anomalías clínicas así como su evolución durante la terapia quedan consignadas en las Tablas 2 y 3 para K y G, respectivamente.

Seis meses después de iniciarse la terapia con K (Tabla 2) el 72.2% (13/18) de los pacientes no presentaban fragilidad ungueal; en el 41.3% (12/29) la onicólisis había de-

saparecido; lo propio había ocurrido en el 61.5% (16/26) de los casos en referencia a la queratosis subungueal. A los 12 meses, la fragilidad había desaparecido en todos los casos; la onicólisis se había curado en el 72.4% (21/29) y la queratosis subungueal, en el 88.4% (23/26).

Globalmente, las anomalías desaparecieron completamente en el 56.1% (41/73) de los pacientes a los 6 meses y en el 84.9% (62/73) a los 12 meses de tratamien-

Tabla 2. Evolución clínica de las alteraciones ungueales observadas en 9 pacientes con tinea unguium, tratados con ketoconazol.

Tipo lesión	(% de uñas afectadas)						
	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento					
		Seis meses			Doce meses		
		Igual	Mejor	Curación	Igual	Mejor	Curación
Fragilidad	18	0	5	13 (72.2)	0	0	18 (100)
Onicólisis	29	2	15	12 (41.3)	0	8	21 (72.4)
Queratosis subungueal	26	2	8	16 (61.5)	1	2	23 (88.4)
Totales:	73	4 (5.4)	28 (38.3)	41 (56.1)	1 (1.3)	10 (13.6)	62 (84.9)
		5.4% sin respuesta	94.5% con respuesta		1.3% sin respuesta	98.6% con respuesta	

Tabla 3. Evolución clínica de las alteraciones ungueales observadas en 10 pacientes con tinea unguium, tratados con griseofulvina.

Tipo lesión	(% de uñas afectadas)							
	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento a:						
		Seis meses			Doce meses			
		Igual	Mejor	Curación	Igual	Peor	Mejor	Curación
Fragilidad	40	11	1	28 (70.0)	8	0	0	32 (80.0)
Onicólisis	50	27	9	14 (28.0)	13	0	17	20 (80.0)
Queratosis subungueal	50	26	12	12 (24.0)	10	2	5	33 (66.0)
Totales:	140	64 (45.7)	22 (15.7)	54 (38.5)	31 (22.1)	2 (1.4)	22 (15.7)	85 (60.7)
		45.7% sin respuesta	54.2% con respuesta		23.5% sin respuesta		76.4% con respuesta	

to con K. Solamente un 5.4% (4/73) de las anomalías no respondieron a 6 meses de terapia con K, mientras que, a los 12 meses, sólo el 1.3% (1/73) de tales problemas aparecían sin cambio favorable.

Un análisis similar para G (Tabla 3), mostró que a los 6 meses, el 70.0% (28/40) de los pacientes ya no mostraban fragilidad. En 28.0% (14/50), la onicólisis había desaparecido y en 24.9% (12/50), la queratosis estaba ya ausente. Un año de terapia logró la curación del 80.0% de los pacientes que tenían tanto fragilidad ungueal (32/40) como onicólisis (20/50). La queratosis subungueal desapareció en el 66.0% (33/50) de los casos. Globalmente, 6 meses de tratamiento produjeron la curación del 38.5% (54/140) y la mejoría de 15.7% (22/140) mientras que 45.7% (64/140) de las lesiones se encontraban en condiciones iguales a las del comienzo. Al terminar los 12 meses, estas cifras habían cambiado a 60.7% (85/140) de curación, a 15.7% de mejoría (22/140) y a 22.1% (31/140) de no respuesta. Además, en 2 pacientes las lesiones tipo queratosis subungueal habían aumentado, lo que equivale a un 23.5% de no respuesta. En cuanto a los resultados de los cultivos (Tabla 4), 2 de los 9 pacientes con K tuvieron cultivos persistentemente positivos al terminar la terapia. En el caso de la G, 5 de los 10 pacientes estuvieron en la misma circunstancia. Los 3 pacientes que recibieron K y que antes habían tenido tratamiento con G, respondieron con curación (2 casos) y mejoría clínica pero con hallazgos micológicos positivos (1 caso).

El análisis comparativo entre las 2 drogas se presenta en la Tabla 5. Puede observarse que la proporción de curación clínica y micológica fue ligeramente superior (pero no estadísticamente significativa) en el caso de K. Los pacientes restantes en el grupo con K, experimentaron mejoría (33.3%) y ninguno se mostró recalcitrante a la terapia. En el caso de G, el 40% de los pacientes experimentaron mejoría pero sin curación; además, un 10% fueron resistentes a la terapia.

El estudio de los parámetros de laboratorio tales como el hemograma y las pruebas de función hepática (glucosa, transaminasas

GO, fosfatasas alcalinas, tiempo de protrombina) y renal (urea), no demostraron alteraciones en ninguno de los dos grupos.

Sólo se observaron efectos colaterales en dos pacientes tratados con K (cefalea, temblor). Tales efectos fueron leves y no obligaron a la suspensión de la terapia. Las figuras 1 a 6 muestran algunas de las lesiones ungueales y su evolución durante la terapia.

### DISCUSION

Si se tiene en cuenta sólo la curación clínica y micológica, los resultados de este estudio señalan que el ketoconazol es ligeramente superior a la griseofulvina para el tratamiento de la tinea unguium. Aunque este tipo de curación se presentó en ambos grupos de pacientes, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Con ambas medicaciones es necesario un tratamiento largo, un año y tal vez más, en algunos casos (aquellos con mejoría clínica pero con hallazgos micológicos positivos). Sin embargo, los resultados empiezan a observarse más prontamente con ketoconazol. Es así como a los 6 meses la proporción de pacientes que curaron con ketoconazol (50.1%) fue superior a la

Tabla 4. Resultados de los cultivos en 19 pacientes con tinea unguium, tratados con ketoconazol o griseofulvina.

Droga empleada	Resultados de cultivos al año de tratamiento		
	Persistentemente positivos	Conversión positivo en negativo	Total
Ketoconazol	2	7	9
Griseofulvina	5	5	10
Totales:	7	12	19

Tabla 5. Resultados de la terapia con ketoconazol o griseofulvina en 19 pacientes con tinea unguium.

Resultados	Terapia con:	
	Ketoconazol N = 9	Griseofulvina N = 10
Curación clínica y micológica	6 (66.6%)	5 (50.0%)
Mejoría clínica con cultivos aún positivos	3 (33.3%)	4 (40.0%)
Sin cambio clínico ni micológico	0 (—)	1 (10.0%)
Eficiencia: (prueba exacta de Fisher)	97.8%	92.2%
Significado estadístico entre los grupos:	No significativo	No significativo





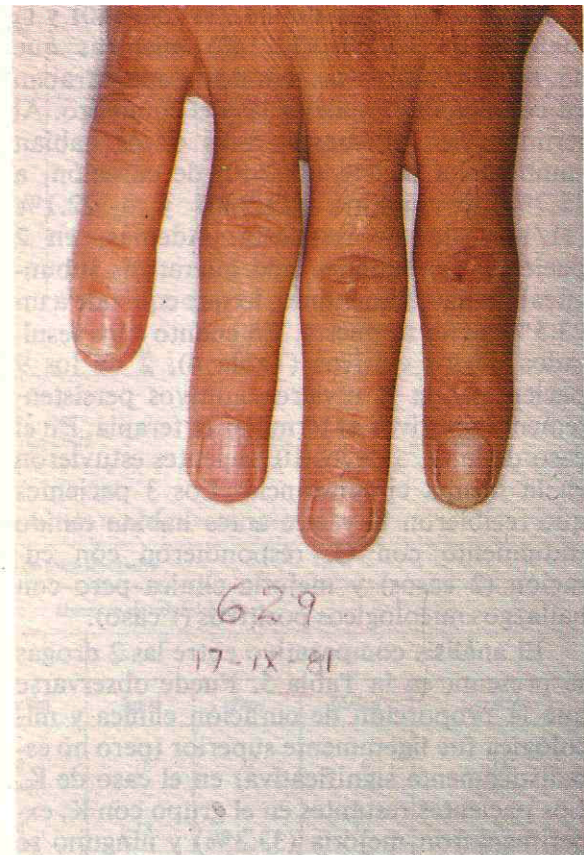
**Figura 1.** Caso 1: Extensas lesiones ungueales de ambos pulgares. Obsérvese la destrucción parcial de la placa, así como la queratosis subungueal. Antes del tratamiento.



**Figura 2.** Caso 2: Seis meses después de tratamiento con G. Obsérvese la recuperación de la placa.



**Figura 3.** Caso 2: Lesiones en múltiples uñas de la mano. Obsérvese la deformación de las placas ungueales. Antes de la terapia.



**Figura 4.** Caso 2: Seis meses después de tratamiento con K, cuando existe ya recuperación total de las lesiones.

anotada para el antibiótico polieno, la cual fue de 38.5%. Estudios anteriores de tipo abierto, habían señalado cómo el ketoconazol

producía curaciones entre el 50 y el 66% de los casos (4, 5, 8). Nuestra experiencia utilizando periodos más prolongados de terapia,





**Figura 5. Caso 3: Lesiones características de tinea unguium de 20 años de evolución. Antes del tratamiento.**



**Figura 6. Caso 3: Recuperación de las placas ungueales en más del 50% después de 12 meses de terapia con K.**

revela cifras similares.

El ketoconazol es además, una buena alternativa terapéutica para aquellos pacientes que no han mostrado respuesta a la griseofulvina. En efecto, los 3 pacientes que habían recibido antes griseofulvina respondieron al ketoconazol en forma satisfactoria.

Son necesarias observaciones post-terapia que permitan evaluar correctamente la frecuencia de recaídas en los pacientes tratados con el nuevo derivado imidazólico. Con la griseofulvina, las recaídas son frecuentes y ocurren prontamente después de acabar la terapia (2). Nos proponemos seguir nuestros casos con el objeto de determinar este aspecto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— ENGLISH MP. Nail and Fungi. *Brit J Dermatol* 1976; 94: 697-701.
- 2.— ZAIAS N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 263-274.
- 3.— RIPPON JW. *Medical mycology, The pathogenic Fungi and the pathogenic actinomycetes*. 2nd Ed. Saunders, 1982, pp. 190-194.
- 4.— SYMOENS J, M MOENS, J DOME et al. An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rev Inf Dis* 1980; 2: 674-687.
- 5.— COX, FW, RL STILLER, DA SOUTH & DA STEVENS. Oral ketoconazole for dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 455-462.
- 6.— JONES HE, JG SIMPSON & WM, ARTIS. Oral ketoconazole. An effective and safe treatment for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 129-134.
- 7.— ROBERTSON, M, J. HANIFIN, F, PARKER. Oral therapy with ketoconazol for dermatophyte infections unresponsive to griseofulvin. *Rev Inf Dis* 1980; 2: 586-591.
- 8.— GALIMBERTI, R, R, NEGRONI, EC, IGLESIAS et al. The activity of ketoconazol in the treatment of onychomycosis. *Rev Inf Dis* 1980; 2: 596-598.