

# REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal coih correspondencia de segunda clase en la Administración  
de Correos de la Habana

VOLUMEN 7 No. 1

FEBRERO 29, 1968

CIRCULACION: 3,000 EJEMPLARES

LA HABANA

Rev. Cub. Med. 7: 1-9, Ene.-Feb. 1968

## ***Tratamiento discontinuo de las onicomiosis con Griseofulvina de absorción rápida***

Por el Dr. HEINZ-EGON KLEINE-NATROP

El antiraicótico Griseofulvina de la piel se ha afianzado en el tratamiento de las hifomicosis en los últimos ocho años. En tal sentido ha sido recibida con gran beneplácito, por los dermatólogos clínicos, sobre todo, su eficacia contra las formas contagiosas de las tiñas del cuero cabelludos de la tiña fábrica y de microsporia y también, en general, en las micosis profundas y por último, y no por ello menos, en las onicomiosis hasta ahora tan desconsoladoras desde el punto de vista terapéutico.

A fines de 1958 se publicaron los primeros informes sobre los éxitos obtenidos en el tratamiento de las hifomicosis humanas (*Ritchie; Williams, Marten y Sarkany; Blank y Roth*). En breve tiempo siguió un cúmulo de trabajos que demostraron, que la Griseofulvina constituía un antibiótico de uso interno altamente eficaz y que lograba un efecto terapéutico sorprendente en las micosis de la piel y anexos, causadas por especies de los géneros tryccophyton y

Microsporum, así como por el Epidermophyton floccosum. Desafortunadamente, el alto costo del nuevo preparado se oponía en no pequeña medida a su empleo liberal a lo cual se añadían también, y en primer lugar, los largos períodos de tratamiento exigidos por las onicomiosis. Esta es una de las principales razones de los numerosos ensayos realizados en los últimos años, por reducir las cantidades de Griseofulvina necesaria para obtener la curación de las dermatomicosis.

*Friedmann* y cois, propusieron realizar la administración del medicamento, no en forma diaria, sino dando 1.0 g de Griseofulvina cada dos o tres días. Con tal método no constataron disminución alguna de las probabilidades del éxito del tratamiento. Estos resultados favorables fueron comprobados por investigaciones comparativas posteriores (*Pinetti y Lostia; Heite*). Otros autores investigaron las posibilidades de mejorar la absorción de la Griseofulvina con objeto de alcanzar con

iguales cantidades del medicamento una concentración sérica más alta del mismo. Finalmente, *Atkinson, Bedford• Child* y *Tomich* comunicaron en 1962 haber encontrado en la disminución del tamaño de las partículas de la sustancia activa un medio viable de elevar el nivel sanguíneo de la Griseofulvina sin alterar la dosis empleada y así lograr un mejor aprovechamiento del preparado. Ellos habían comprobado que con 0.5 g de Griseofulvina micronizada —de una superficie específica de 1.5 cm<sup>2</sup> por gramo— podían alcanzar en la unidad de tiempo el mismo nivel sanguíneo que con 1.0 g de Griseofulvina de una superficie específica de 0.4 m<sup>2</sup> por gramo. Mientras tanto los resultados experimentales, obtenidos por ellos no sólo han sido reproducidos (*Kraml, Dubuc y Gaudry*), sino también prácticamente evidenciados por las experiencias clínicas realizadas con las correspondientes dosis de Griseofulvina por diversos investigadores (*Harvfy y Alexander; Pettit; Meenan ; Gartmann; Matanw*). La posibilidad así demostrada de abaratar y racionalizar más el tratamiento con Griseofulvina por medio de una dosificación baja, al emplear un preparado de gran superficie específica de las partículas de la sustancia activa, fue inmediatamente convertida en realidad, por la empresa *Arzneimittelwerk* (Fábrica de medicamentos) de Dresde. En breve tiempo se puso a disposición de nuestros investigadores un preparado de Griseofulvina en forma de tabletas a partir de Griseofulvina molida en forma considerablemente más fina los cuales realizaron su ensayo clínico (*Klein-Na- trop, Séebacher y Barwald*), el cual,

mientras tanto, como preparado comercial con el nombre de *Gricin<sup>R</sup>* ha demostrado su eficacia: se trata de una Griseofulvina micronizada de notable absorbilidad de la

cual es suficiente la mitad de la dosis usual para lograr el mismo efecto que antes se obtenía con la dosis completa de Griseofulvina.

Al continuar el empleo de esta dosis de *Gricin<sup>R</sup>* altamente absorbible en nuestra clínica dirigimos nuestros esfuerzos con especial interés hacia el logro de un tratamiento racional de las enojosas onicomycosis. En el tratamiento con Griseofulvina de esta enfermedad pesan menos la reducción de los períodos de tratamiento con el nuevo preparado que el aumento de las probabilidades de éxito y la disminución del riesgo que se logre obtener.

De acuerdo con las experiencias obtenidas hasta el presente por otros dermatólogos, al comenzar la medicación con Griseofulvina generalmente realizamos la avulsión de todas las uñas enfermas y continuamos paralelamente con la administración oral de la Griseofulvina un tratamiento antimicótico local clásico y en forma continua de los lechos ungueales. Puesto que la Griseofulvina sola no es capaz, aun en concentraciones relativamente altas, de destruir los dermatofitos concedemos especial importancia a la avulsión cuidadosa de las uñas y a la limpieza quirúrgica del lecho ungueal, así como a un intenso tratamiento antimicótico local. Estos requisitos estrictos del método no significan que en tal o cual caso la sola administración oral de la Griseofulvina no pueda conducir al éxito de lo cual tenemos algunos ejemplos.

Con seguridad existen de vez en cuando situaciones en las cuales, teniendo en cuenta la actividad profesional de pacientes individuales, es necesario renunciar a la preparación quirúrgica radical previa al tratamiento con Griseofulvina y conformarse con la abrasión por fresado de



*Fig. 1*



**Fig. 2**

*Figs. 1 y 2.—Tiña de las uñas provocada por *T. rubrum* de 5 años de antigüedad. Curación después de avulsión de las uñas, administración diaria de Griseofulvina durante 225 días (dosis diaria 0.5 g. de GricinR) y tratamiento antimicótico local corriente.*

partes de la uña, pero, con vista a obtener éxito en el tratamiento de esta enfermedad no permitir que tales excepciones se conviertan en regla.

Después de convencernos que la proporción de éxitos obtenidos con el Gricin<sup>R</sup> en el tratamiento de las onicomiasis, no solamente es igual a la de la Griseofulvina, empleando el tratamiento usual continuo (Figs. 1 y 2) y que como lo han mencionado de nuevo también *Theune y Friedrich*, el tratamiento intermitente con Griseofulvina ofrece los mismos buenos resultados que el continuo, y con objeto de respaldar nuestras primeras experiencias, comunicadas ya en 1964 (*Kleine-Natrop, Seebacher y Barwald*) investigamos minuciosamente en una muestra apropiada las posibilidades del tratamiento discontinuo con el Gricin<sup>R</sup>.

Con objeto de obtener asimismo una base experimental antes de adoptar este

tipo de tratamiento, habíamos realizado previamente estudios controlados en varios grupos con relación al nivel sérico alcanzado por la Griseofulvina (*Kleine-Natrop, Barwald y Seebacher*). Un grupo de 16 pacientes recibió 4 tabletas de 1.0 g de Griseofulvina de la fábrica de medicamentos mencionada, y después de un intervalo de 5-8 días, en una segunda etapa del ensayo, 4 tabletas de 0.5 g de Gricin<sup>R</sup> de absorción rápida. Las extracciones de sangre necesarias se realizaron en todos los casos antes de comenzar la medicación con la Griseofulvina, así como 4, 8, 12, 24 y 48 horas después de la toma de las tabletas. Los pacientes eran enfermos ingresados en nuestra clínica, los cuales, ni antes del experimento, ni durante el control realizado durante el mismo fueron tratados con medicamento alguno del cual pudiera temerse que actuara en detrimento del método de ensayo biológico empleado. De acuerdo con los valores me

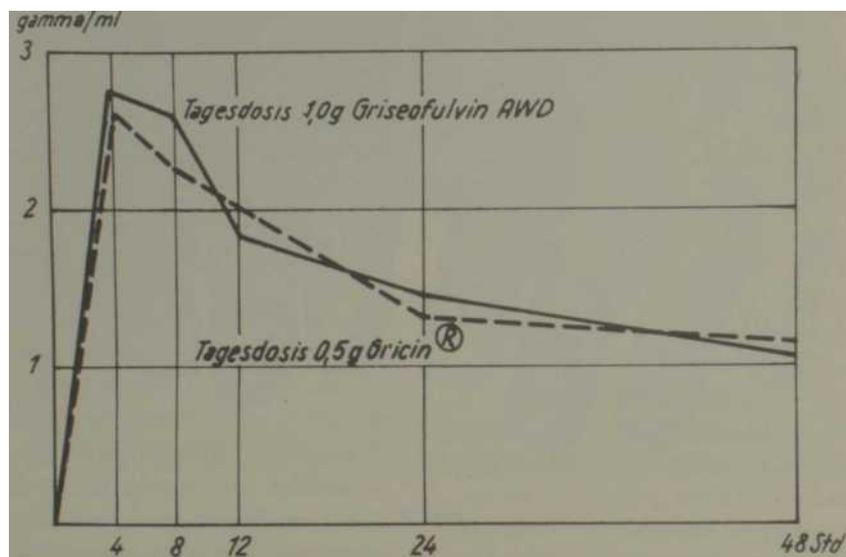


Fig. 3.—Descenso del nivel de Griseofulvina en el transcurso de 48 horas después de una administración única de 1.0 g de Griseofulvina de la fábrica de medicamentos de Dresde, o de 0.5 g de Gricin<sup>R</sup>. Datos en  $\gamma/ml$ . Valores medios de los grupos de 16 pacientes cada uno sometidos a prueba.

dios de las 202 determinaciones individuales se trazó el promedio de la evolución del descenso de la concentración en el transcurso de 48 horas. (Fig. 3). Las curvas obtenidas ya destacaban, que no podían existir grandes diferencias entre ambos resultados parciales; sin embargo, corroboramos este resultado además estadísticamente con la prueba de X según *Vandrr Wardt'n y Nievergelt*, especialmente apropiada para pequeñas muestras.

La mencionada prueba, aplicada en dos etapas, responde la pregunta de si los valores de uno de los dos grupos comparados son como promedio mayores o menores aue los del otro. La realización de la prueba dio como resultado en nuestro caso, que no existía diferencia significativa entre ambos niveles séricos en ningún momento del experimento. Con esto se confirmó lo que se esperaba, es decir, que con 0.5 g del nuevo Gricin<sup>R</sup> de absorción rápida podían alcanzarse niveles séricos tan altos como con 1.0 g de la antigua Gri

seofulvina corriente de la fábrica mencionada. Teniendo en cuenta el ensayo previsto de un tratamiento discontinuo con Gricin<sup>R</sup> nos era por lo menos tan importante como lo anterior poder comprobar que el nivel sérico alcanzado de 2.5/ml amplios no descendía en el transcurso de 48 horas en más de 1/ml justificaba este hecho más aún que se abordara seriamente la cuestión del tratamiento a intervalos de las onicomiosis con Gricin<sup>R</sup>.

En la muestra ya mencionada estaban comprendidos 78 enfermos de ambos sexos afectos de onicomiosis (*Sebacher*). En todos los casos se comprobó la presencia de dermatofitos por medio del cultivo. Los enfermos fueron divididos en tres grupos para el tratamiento, realizado en tres formas diferentes por vía oral con la Griseofulvina de la fábrica mencionada, o sea, el Gricin<sup>R</sup>. Precedió siempre a esta administración la avulsión de las uñas enfermas, y en ca

TABLA No. 1

R. C M FEBRERO 29, 1968		Terapéutica	Promedio de duración tratamiento en días	Recidiva durante de 6 a 8 semanas después de la conclusión del tratamiento
Grupo	Método	Número		
i	diariamente un gramo de Griseofulvina 2 veces al día.	15	184 ± 12.14	3
II	2 veces al día 1 gramo de Griseofulvina	36	230 ± 17.1	5
ni	2 veces al día 0.50 gramos de Griseofulvina.	27	221 ± 15.31	2

Tabla 1.—Comparación de la duración media del tratamiento en los 3 grupos sometidos a tratamiento. Evaluación de los 3 grupos independientes con ja prueba de Kruskal y Wallis ( $p = 0.46$ )

Los individuos el tratamiento de abrasión con la fresa; además, todos los pacientes habían recibido la indicación de pincelar las uñas o los lechos ungueales, según el caso dos veces al día con uno de los antimicóticos líquidos usuales. De los 78 enfermos 68 curaron, es decir, no mostraban recidiva alguna ni aún a las 6-8 semanas después de terminado el tratamiento. Se daba fin al tratamiento en el momento en que las uñas anteriormente enfermas habían vuelto a crecer sanas y sobresalían del pulpejo de los dedos de las manos o de los pies, según el caso, así como se encontraban libres de hongos al examen microscópico y por cultivo.

La comprobación estadística de los resultados (Tabla 1) se realizó con el método libre de parámetros (*sic*) de *KrusJial* y *Wallis*; ésta pudo demostrar, que las diferencias entre los grupos relativas a la duración del tratamiento y a la proporción de éxitos eran puramente casuales. Esto permite concluir, que el tratamiento discontinuo de las onicomicosis con Gricin<sup>R</sup> produce resultados igualmente satisfactorios que el tratamiento diario o cada 2 días usual hasta el presente con la Griseofulvina corriente siempre que las demás condiciones sean iguales. Esto significa además, que desde el punto de vista económico el tratamiento discontinuo con Gricin<sup>R</sup> es absolutamente ventajoso. (Figs. 4-7). Este tipo de tratamiento ha demostrado también en lo sucesivo, tomando en cuenta todos los puntos de vista, como el tratamiento de elección a pesar del hecho de que la proporción de fracasos alcanzada en la muestra de sólo 10 de 78 parezca demasiado desfavorable. Esta proporción de fracasos ciertamente aumenta cuando se prolonga el período de observación y cuando se tratan principalmente uñas enfermas de los dedos del pie asemejándose a los datos de la literatura correspondiente, hecho, que como es sabido, no va en detrimento del preparado escogido ni del método empleado, sino que es usual y debido a otras causas sólo en parte conocidas.

A continuación de la avulsión quirúrgica inicial ya mencionada de todas las uñas enfermas, damos ahora en las onicomicosis causadas por dermatófitos 0.5 de Gricin<sup>R</sup>.

Al propio tiempo, ordenamos que se realice un tratamiento local con un antimicótico de los usuales en forma líquida o de pomada tan pronto como curan las heridas de la avulsión y durante todo el tiempo que dura el tratamiento con la Griseofulvina mencionada. Sólo en raros casos de excepción nos abstenemos del tratamiento quirúrgico radical previo. En estos casos, generalmente, eliminamos las partes afectadas de la uña por abrasión con una fresa de gran número de revoluciones, la cual empleamos también para el tratamiento adicional enérgico de las uñas que vuelven a crecer sin estar aún completamente sanas. Además, nos preocupamos naturalmente, por la desinfección cuidadosa y repetida de las medias y los zapatos de nuestros enfermos.

#### RESUMEN

El trabajo presentado informa del descubrimiento de una Griseofulvina de absorción rápida, el Gricin<sup>R</sup>. Después de haberse podido comprobar por investigaciones clínicas y experimentales por los autores, que esté preparado presentaba una eficacia dos veces superior a la de la Griseofulvina corriente y que producía concentraciones séricas de larga duración, se investigaron en una muestra clínica las posibilidades del tratamiento discontinuo. Las investigaciones clínicas se realizaron principalmente en enfermos afectados de onicomicosis. Puesto que también aquí el tratamiento discontinuo demostró ser igualmente efectivo, podemos recomendarlo como tratamiento de elección. Se describe detalladamente la metodología del método complejo de tratamiento de la onicomicosis basado en lo ya referido.



Fig. 4



Fig. 5

*Figs. 4 y 5.—Onicomycosis de los dedds del pie derecho, primero, tercero, cuarto y quinto y de los del pie izquierdo, primero, segundo, tercero y quinto, causada por T. rubrum. Curación después de la avulsión de las uñas y administración durante 7 meses de 2 tabletas de GricinR de 0.125 g dos veces al día cada 2 días.*



Fig. 6



Fig. 7

*Figs. 6 y 7.—Micosis de las uñas de los dedos primero de la mano izquierda y tercero de la mano derecha presente desde el décimo año de vida, en un enfermo de veinticinco años de edad, causada por Trubrum. Curación después de la avulsión de las uñas y tratamiento discontinuo con GricinR (2 tabletas de 0.125 g 2 veces al día cada 2 días) durante 6 meses.*

#### SUMMARY

The paper presented reports the development of a highly absorbable griseofulvin Gricin<sup>R</sup>. Clinical and experimental research with this preparation performed by the authors having shown it to be twice as effective as conventional griseofulvin and with longpersisting acceptable serum concentrations, the possibility of discontinuous treatment with this drug preparation was tested in a clinical saffíple. Clinical tests were performed mainly in patients presenting onychomycosis. As the discontinuous treatment then showed to be equally as effective as both continuous, methods with conventional griseofulvin and Gri- cin<sup>R</sup>, the authors feel they can recommend it as treatment of choice. The method for the complex treatment of onychomycosis derived from these experiments has been described in detail.

## RESUME

Le travail présenté rapporte le développement d'une griséofulvine d'absorption rapide, le Gricin<sup>R</sup>. Les recherches cliniques et expérimentales réalisées avec la dite préparation par les auteurs, ayant démontré l'efficacité double de celle-ci en la comparant avec la griséofulvine courante et aussi le persistance prolongée de concentrations acceptables dans le sérum de cette nouvelle préparation, on a

recherché les possibilités du traitement discontinu dans un échantillon clinique. Les recherches cliniques on été réalisés principalement chez des malades atteints d'onychomycoses. Puisque le traitement discontinu s'est avéré aussi dans ce cas d'une efficacité pareille, les auteurs jugent qu'il peuvent le recommander comme le traitement de choix. On y décrit d'une façon détaillée la méthode du traitement complexe des onychomycoses s'y ensuivant.

## BIBLIOGRAFIA

1. —Atkinson, R. M., C. Bedford, K. J., Child & E. G. Tomich: Effect of particle size on blood Griseofulvin-levels in man. *Nature* 193: 588-589, 1962.  
—The effect of Griseofulvin particle size on blood levels in man. *Antibiot. and Chemother.* 12: 232-238, 1962.  
—Human Blood Griseofulvin levels from different dosage schedules. *Antibiot. and Chemother.* 12: 225-231, 1962.
2. —Blank & Roth: citado por Rieth.
3. —Friedmann y Cois.: citado por Pinetti y Lostia.
4. —Gartmann, H.: Primeras experiencias con Griseofulvina "fine particle" en el tratamiento de la dermatomycosis, *Munch. med. Wschr.* 14: 730-733, 1963.
5. —Harvey, G. y J.O.J. Alexander: citado por Gartmann.
6. —Heite, H. J.: Sobre la farmacología de la Griseofulvina, en: tratamiento de la dermatomycosis, con Griseofulvina editado por H. Gotz, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, página 1-9.
7. —Kleine-Natrop, H. E., C. Seebacher y G. Barwald: Racionalización del tratamiento antimicótico mediante el empleo de una Griseofulvina de absorción rápida, *Dtsch. Ges. wesen* 19: 2103-2109, 1964.
8. —Kleine-Natrop, H. E., G. Barwald y C. Seebacher: Determinaciones comparativas del nivel sérico de la Griseofulvina después de la administración de Griseofulvina de la fábrica de medicamentos de Dresde y del Gricin<sup>R</sup> con empleo de un nuevo método de ensayo biológico. *Dtsch. Ges. wesen* 20: 1375-1383, 1965.
9. —Kraml, M., J. Dubuc y R. Gaudry: Gastrointestinal absorption of Griseofulvin: II. Influence of particle size in man. *Antibiot. and Chemother.* 12: 239-242, 1962.
10. Kruskal, W. H. y W. A. Wallis en Weber, E.: Compendio de la estadística biológica, Fischer, Jena, 1964.
11. —Matanic, V.: Contribución a la problemática del tratamiento oral de las dermatomycosis, *Zschr. Haut-Geschl. krht.* 17: 239-246, 1963.
12. —Meenan: citado por Gartmann.
13. —Pettit, H. S.: citado por Gartmann.
14. —Pinetti, P. y A. Lostia: Mecanismo de acción de la griseofulvina en el tratamiento de las dermatomycosis en relación con su administración discontinua, *Mykosen* 5: 72-84, 1962.
15. —Rieth, H.: Los antimicóticos con consideración especial de la Griseofulvina, *Hautarzt* 12: 193-200, 1961.
16. —Riehl, G.: La Griseofulvina como antimicótico eficaz por vía oral. *Osterreich. Derm. Ges.* 27.11, 1958, según referencia: *Derm. Wschr.* 140, 993, 1959.
17. —Seebacher, C.: ¿Tratamiento continuo o discontinuo de las onicomicosis con Griseofulvina de absorción rápida? III Jornada de la Sociedad de Micología Médica de la RDA, Leipzig, 13-15. Mayo de 1966.
18. —Theune y E. Friedrich: Sobre el tratamiento intermitente de las onicomicosis con Griseofulvina, *Der. Wschr.* 151, 2027, 1965.
19. —Van der Warren, B. L. y E. Nievergelt: Tablas comparativas de dos muestras estudiadas mediante la prueba de X y la simbólica, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.
20. —Williams, Marten y Sarkany: citado por Rieth.

Dirección del autor:  
8019 Dresden, Fetscherstr. 74. RDA.

*Ya está impreso*

## EL PRIMER TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

*que contiene las tesis: 1.*  
**LITIASIS BILIAR por el Dr. Carlos Ai. Cruz  
Hernández**

**2. LITIASIS RESIDUAL DEL COLEDOCO por el  
Dr. Orestes M. Pablos Coterón**

**3. HIPERTENSION PORTAL por el Dr. Rafael  
López Sánchez**

**editado por el**

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio del ejemplar \$2.00

Este libro está a la venta en las librerías de L y 27, Vedado, “Lalo Carrasco”, Hotel Habana Libre, era las principales librerías del interior de la República, y también se puede solicitar por correo a “La Moderna Poesía”, Apdo. 605, La Habana, enviando el importe señalado y \$0.25 adicionales para el franqueo certificado.