

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



**Título del Trabajo Fin de Grado: EFICACIA DE LOS ANTIFÚNGICOS
SISTÉMICOS TERBINAFINA, ITRACONAZOL Y FLUCONAZOL, EN EL
TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS.**

AUTOR: O'harriz Medrano Brigitte

Nº expediente: 501

TUTOR: Juan José Ballesta Paya

**Departamento y Área: Departamento de Farmacología, Pediatría y Química
orgánica. Área de farmacología.**

Curso académico: 2015 - 2016

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

1. Abreviaturas.....	3
2. Resumen.....	4
3. Introducción.....	5
3.1 Clasificación clínica.....	6
4. Objetivos.....	8
5. Material y métodos.....	8
5.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	9
6. Resultados.....	10
7. Discusión.....	20
8. Conclusiones.....	22
9. Agradecimientos.....	23
10. Referencias bibliográficas.....	24



1. Abreviaturas

OM:	onicomicosis
OSDL:	onicomicosis subungueal distal y lateral
OSP:	onicomicosis subungueal proximal
OBS:	onicomicosis blanca superficial
OC:	onicomicosis candidiásica
<i>T. Rubrum:</i>	trichophyton rubrum
EXCL:	Excluido
INCL:	Incluido
ART:	Artículo
RESULT:	Resultados
REPE:	Repetidos
Y COL:	y colaboradores
TTO:	Tratamiento
TERB:	Terbinafina
ITRAC:	Itraconazol
FLUC:	Fluconazol

2. Resumen

Objetivo: La siguiente revisión bibliográfica se realizó para conocer la eficacia de los antifúngicos Terbinafina, Itraconazol y Fluconazol, como tratamiento sistémico en la onicomycosis. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed aplicando ciertos criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** De los estudios identificados inicialmente, 12 cumplieron nuestros criterios de selección y se incluyeron en éste trabajo. **Conclusiones:** La terbinafina demostró ser superior en eficacia frente al itraconazol y fluconazol, sobre todo en dermatofitos y en menor tiempo de curación. No obstante, sería necesario actualizar la bibliografía y realizar nuevos ensayos, para tener resultados evidentes más exactos.

Summary

Objective: The following bibliographic review was conducted to know the effectiveness of anti-fungal terbinafine, itraconazole and fluconazole, as systemic treatment in the onychomycosis. **Methods:** a literature search was performed in the database of Pubmed applying certain criteria of inclusion and exclusion. **Results:** Of the studies initially identified, 12 met our selection criteria and were included in this work. **Conclusions:** Terbinafine was shown to be superior in effectiveness compared to itraconazole and fluconazole, especially in dermatophytes and in less time of healing. However, it would be necessary to update the bibliography and further testing to take obvious results more accurate.

3. Introducción

La onicomicosis es una infección fúngica generalmente asintomática que afecta principalmente a las uñas de los pies. En su mayoría está causada por hongos dermatofitos pero también aunque menos frecuente por levaduras y mohos ⁽¹⁾.

Se estima que la onicomicosis afecta del 2 al 18% de la población mundial y que en las últimas décadas ha ido en aumento debido a varios factores como son la longevidad de la población, el incremento de actividades deportivas asociadas al uso de calzado inadecuados que producen micro traumatismos continuos en las uñas ^(2, 3).

Los datos de prevalencia son variables y se estima que en España entre el 2,6 y 2,8% de la población la padecen, siendo el agente causal mayoritario *trichophyton rubrum*, afectando con mayor frecuencia a las personas mayores, diabéticos, inmuno-deprimidos, con vasculopatía periférica y con traumatismos en las uñas, incluyendo también, otros factores como psoriasis, convivencia con personas afectadas por onicomicosis y utilización de piscinas, vestuarios y duchas colectivas, produciéndose más del 80% de casos de onicomicosis en las uñas de los pies ^(1,3).

En personas sanas la onicomicosis no da lugar a complicaciones graves, si bien a veces pueden presentarse traumatismos de la piel adyacente e infecciones bacterianas. No obstante, supone una causa frecuente de consulta médica y absentismo laboral en nuestro medio, que afecta a la calidad de vida de los pacientes. En pacientes geriátricos con diabetes y problemas vasculares periféricos, puede desencadenar complicaciones bacterianas secundarias que pueden incluso llegar a comprometer el futuro de la extremidad ⁽¹⁾.

3.1 Clasificación clínica:

Las formas más frecuentes de presentación de las onicomycosis (OM) son las siguientes:

-OM subungueal distal y lateral (OSDL):

Cursa con engrosamiento de la uña, coloración blanco-amarillenta, presencia de restos subungueales y despegamiento del lecho ungueal (onicolisis). Se trata de la forma más frecuente en personas inmuno competentes, y habitualmente está causada por *T. rubrum*.

-OM subungueal proximal (OSP):

Cursa con una coloración blanquecina de la zona proximal, no se acompaña de paroniquia y suele manifestarse en pacientes con infección por VIH, vasculopatía periférica o diabetes.

-OM superficial blanca (OSB):

La presencia de islotes blancos pequeños, opacos, con bordes netos caracteriza este tipo de OM.

– OM candidiásica (OC):

Se distinguen varios subtipos como son:

-paroniquia crónica: (hinchazón eritematosa de las zonas proximal y laterales), frecuente en personas que trabajan con las manos mojadas.

-granuloma: engrosamiento de la placa ungueal y paroniquia.

-onicolisis: separación de la placa del lecho de la uña.

– OM con distrofia total (ODT):

Cualquiera de las anteriores, particularmente la OSDL, pueden progresar a la destrucción total de la placa ungueal. La totalidad de la uña aparece afectada, produciéndose una intensa hiperqueratosis en el hiponiquio. La lámina ungueal se muestra engrosada, pudiendo encontrarse abombada o curvada. También puede

astillarse o desprenderse total o parcialmente. Igualmente se observa un cambio de coloración de la lámina ungueal. Suele ser una onicomicosis de varios años de evolución ⁽¹⁾.

Importancia del diagnóstico:

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial de la OM respecto a otras alteraciones ungueales debidas a psoriasis, traumatismos, liquen plano.

El diagnóstico debe confirmarse mediante cultivo antes de abordar el tratamiento, lo que permite identificar el género y la especie del agente causal ⁽¹⁾.

Tratamiento:

Las regresiones espontáneas son extremadamente raras, por lo que debe considerarse el tratamiento. Éste no debe ser instaurado solo en función de los datos clínicos, y ha de realizarse siempre una buena anamnesis al paciente. Pueden utilizarse antifúngicos por vía sistémica o tópica, aunque la vía sistémica, puede acortar la duración del tratamiento y mejorar la tasa de curación con respecto al tópico. Las tasas de curación son del 76% para la terbinafina, 63% para el itraconazol con terapia de pulso, y entre 29 y 76% en terapia continuada, teniendo el fluconazol el de menor tasa de curación con un 46-48%. No olvidando la terapia tópica con ciclopirox, aunque menos eficaz con una tasa de curación micológica del 34% ⁽¹⁾. En la tabla 1 pueden observarse los antifúngicos comentados en el presente trabajo, así como sus efectos secundarios ⁽⁴⁾.

Tabla 1. Antifúngicos presentes en esta revisión.

<u>Nombre</u>	<u>descripción</u>	<u>Vías de administración</u>	<u>Efectos secundarios</u>
Terbinafina	Presenta metabolismo hepático y eliminación hepática y renal. Es una alilamina fungicida que inhibe la escualeno-epoxidasa y evita la síntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. Es activo frente a dermatofitos, y mucho menos frente a Candida y algunos mohos.	Vía oral y tópica	Elevación de las transaminasas, alteraciones gastrointestinales, cefalea, exantema, prurito. No se ha descrito teratogenia. No tiene muchas contraindicaciones (excepto alergia).
Itraconazol	Su absorción depende de la acidez gástrica. Presenta metabolismo hepático y eliminación digestiva. Es un triazol fungistático, que interfiere en el metabolismo del citocromo P-450 y evita la síntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. Es activo frente a dermatofitos, Candida y algunos mohos.	Vía oral	Elevación de las transaminasas, alteraciones gastrointestinales, cefalea, vértigo, exantema, prurito, fatiga e impotencia. Se ha descrito teratogenia fetal.
Fluconazol	Presenta metabolismo hepático y eliminación renal. Es un triazol fungistático que interfiere en el metabolismo del citocromo P-450 y evita la síntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. Es activo frente a Candida, dermatofitos y algunos mohos (menos eficaz).	Vía oral y parenteral	Elevación de las transaminasas, alteraciones gastrointestinales, cefalea, exantema, prurito.

4. Objetivos

El objetivo de éste trabajo pretende conocer mediante la presente revisión, cuales son los antifúngicos sistémicos de más efectividad en el tratamiento de la onicomicosis, realizando una comparación entre la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol.

5. Material y métodos

Estrategia de búsqueda:

Para la realización de éste trabajo se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos: Pubmed, Tripdatabase y Cochrane Library Plus, sin marcar año de restricción, y donde los términos de búsqueda utilizados para **Pubmed** y **Tripdatabase** fueron:

A- Terbinafine onychomycosis treatment in toe

B- Itraconazole onychomycosis treatment in toe

C- Fluconazole onychomycosis treatment in toe

Mientras que para **Cochrane Library Plus** los términos de búsqueda utilizados fueron:

A- Tratamiento con terbinafina para la onicomicosis en el pie.

B- Tratamiento con itraconazol para la onicomicosis en el pie.

C- Tratamiento con fluconazol para la onicomicosis en el pie.

Se decidió realizar la búsqueda por separado de cada antifúngico para saber cuales eran los de mejor efectividad, y seleccionar así, los que se adecuaban a nuestros criterios. Se aplicaron los filtros (ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, y revisiones sistemáticas). Se eliminaron todos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión, así como los que estaban por duplicado.

5.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión:

Se incluyeron ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados, al igual que los antimicóticos orales de más efectividad, Alilaminas: (terbinafina) y los Azoles (Triazoles: itraconazol y fluconazol), y aquellos que cumplían unos criterios de calidad con una puntuación de 2-3.

Los criterios de exclusión:

Se excluyeron los ensayos que presentaban una puntuación menor de 2, los que hablaban del análisis fármaco-económico, al igual que los que estaban por duplicado, aquellos que se referían al tratamiento tópico y con láser, y otros tipos de Azoles y antifúngicos.

Evaluación de la calidad:

Para saber si nuestros ensayos eran de calidad, se llevó a cabo un sencillo análisis, en el cuál se controlaba que el ensayo contara con una muestra igual o superior a 100 pacientes, que la asignación a cada grupo fuera aleatorizada y que el ensayo fuera controlado, cada criterio tenía un valor de 1 punto, por lo que si la puntuación máxima era de 3, el ensayo era de buena calidad y por lo tanto lo incluiríamos en nuestro trabajo. (Véase tabla 4 donde se muestran los criterios de puntuación). Cabe destacar que aunque el enmascaramiento también puntúa, no se ha tenido en cuenta, ya que en algunos ensayos no se comentaba nada acerca de ello, y con el resto de la puntuación nos fue más que suficiente para evaluar su calidad.

6. Resultados

En la tabla 2 se muestran los resultados iniciales encontrados en cada base de datos.

Resultados de la búsqueda:

La búsqueda realizada en la base de datos de **Pubmed** con los términos:

A- Terbinafine onychomycosis treatment in toe, mostró al inicio un total de 40 artículos, a los cuales se les aplicaron nuestros criterios de inclusión y exclusión resumiéndose solo a 3, a los que les sumamos 3 artículos más encontrados en búsquedas similares que sí cumplían con nuestro criterio de inclusión, éstos hacen un total de 6 artículos de terbinafina.

Cuando realizamos la búsqueda para:

B- Itraconazole onychomycosis treatment in toe, salieron inicialmente un total de 31 artículos, que al aplicarle nuestros criterios de inclusión y exclusión se resumieron a 2, a los cuales se les sumó 1 más encontrado en búsquedas similares, quedándonos al final con 3 artículos de itraconazol.

La búsqueda con los términos:

C- Fluconazole onychomycosis treatment in toe, nos dio inicialmente un total de 9 artículos que cuando se incluyeron y excluyeron nuestros criterios, nos quedamos con 1 solo artículo al que se le sumaron 2 que se obtuvieron de búsquedas similares, haciendo un total de 3 artículos de fluconazol.

Tripdatabase:

Tras aplicar nuestros criterios de inclusión y exclusión al total de 76 artículos, ninguno de los 11 que se mostraron, cumplía con nuestros criterios de búsqueda, por lo que tras una lectura exhaustiva fueron todos excluidos.

Mientras que para **Cochrane Library Plus** al igual que en la anterior base de datos los 5 artículos encontrados se excluyen por no formar parte de nuestros criterios de inclusión.

Tabla 2 Resultados iniciales de la Estrategia de búsqueda

<u>Término de búsqueda</u>	<u>Pubmed</u>	<u>Tripdatabase</u>	<u>Cochrane Library Plus</u>
Terbinafine onychomycosis treatment in toe	40 artículos	39 artículos	–
Itraconazole onychomycosis treatment in toe	31 artículos	26 artículos	–
Fluconazole aonychomycosis treatment in toe	9 artículos	11 artículos	–
Tratamiento con terbinafina para la onicomicosis en el pie	–	–	2 artículos
Tratamiento con itraconazol para la onicomicosis en el pie	–	–	1 artículo
Tratamiento con fluconazol para la onicomicosis en el pie	–	–	2 artículos

Se leyeron inicialmente alrededor de un total de 5026 artículos para ver cual de ellos cumplía los objetivos de inclusión en la realización de este trabajo, sin embargo, después de un exhaustivo análisis seleccionamos 12 artículos de la base de datos de Pubmed que fueron los que más se adecuaban a nuestro criterio de búsqueda. (Véase diagrama total de resultados tabla 3).

Tabla 3 Diagrama total de resultados

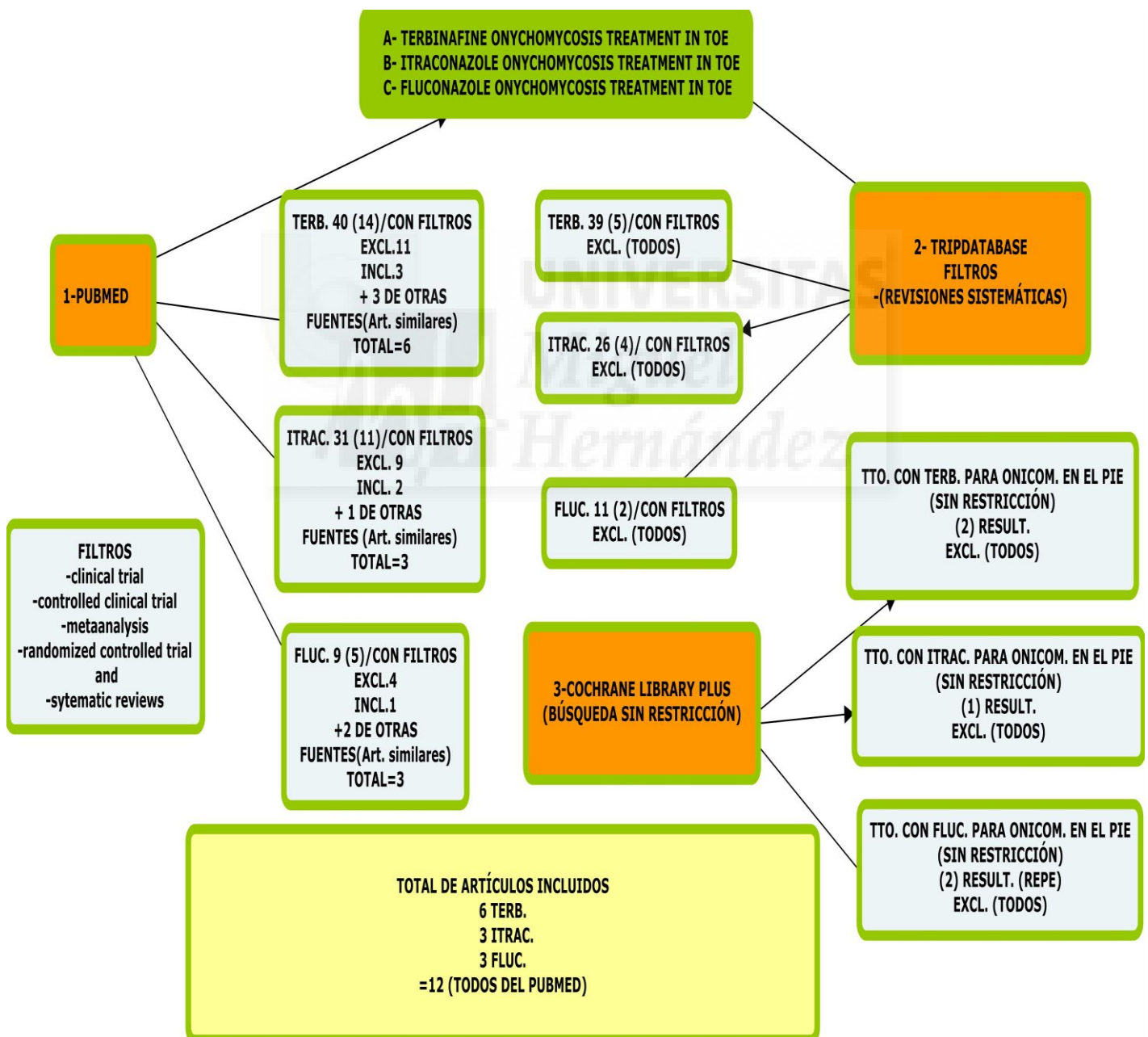


Tabla 4. Criterios de puntuación

<u>Autores y año</u>	<u>Aleatorizado</u>	<u>Controlado</u>	<u>Tamaño de la muestra</u>	<u>Puntuación</u>
Gupta y col ⁽⁵⁾ . (2001)	aleatorizado	controlado	59	2
Gupta y col ⁽⁶⁾ . (2001)	aleatorizado	controlado	101	3
De Backer y col ⁽⁷⁾ . (1998)	aleatorizado	controlado	378	3
Watson AB y col ⁽⁸⁾ . (1998)	aleatorizado	controlado	111	3
Sigurgeirsson y col ⁽⁹⁾ . (2006)	aleatorizado	controlado	2005	3
Bräutigam ⁽¹⁰⁾ . (1998)	aleatorizado	controlado	195	3
Ginter G y col ⁽¹¹⁾ . (1998)	aleatorizado	-	354	2
Havu y col ⁽¹²⁾ . (1997)	aleatorizado	controlado	129	3
Evans y col ⁽¹³⁾ . (1999)	aleatorizado	controlado	496	3
Faergemann y col ⁽¹⁴⁾ . (1996)	aleatorizado	controlado	36	2
Rich y col ⁽¹⁵⁾ . (1998)	aleatorizado	controlado	151	3
Ling y col ⁽¹⁶⁾ . (1998)	aleatorizado	controlado	384	3

Descripción de los resultados:

(En la tabla 5 se muestra un resumen de resultados, así como las reacciones adversas medicamentosas).

Terbinafina

Gupta y col ⁽⁵⁾

Realizaron un ensayo aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad por vía oral de la terbinafina, fluconazol, griseofulvina, ketoconazol e itraconazol en pacientes adultos con onicomicosis distal- lateral, concluyeron demostrando la eficacia del itraconazol y la terbinafina, afirmando que por el contrario la griseofulvina es ineficaz, que el ketoconazol no es recomendable por sus efectos adversos graves, teniendo el fluconazol casi los mismos resultados de curación clínica y micológica que el ketoconazol y siendo poco recomendable también por sus efectos adversos. (véase tabla 5 las reacciones adversas medicamentosas).

Gupta y col ⁽⁶⁾

Este estudio prospectivo se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia continúa con terbinafina y la terapia pulsátil con itraconazol en el tratamiento de la onicomicosis en el pie, en pacientes mayores de 60 años, con afectación de al menos la uña del dedo gordo. Se demostró que a los 6 meses de terapia ambos grupos tuvieron una reducción inferior al 50 % en el área de superficie de la uña afectada y que si había un alto cumplimiento de ambos regímenes terapéuticos, el tratamiento de la terbinafina continua e itraconazol pulsátil sí que eran eficaces en la onicomicosis causada por dermatofitos en ancianos.

De Backer y col ⁽⁷⁾

Ensayo en el que los autores quisieron realizar una comparativa del tratamiento continuo con terbinafina e itraconazol, para saber su eficacia y seguridad, en pacientes con afección por onicomicosis causada por dermatofitos en las uñas de los pies.

Plantearon que estos dos medicamentos, tienen perfiles farmacocinéticos similares y que ambos rápidamente alcanzan altas concentraciones en la placa ungueal durando en ésta varias semanas tras el tratamiento.

Al parecer, durante el período de tratamiento inicial, los dos grupos de pacientes respondieron igual de bien al tratamiento, sin embargo, después de haber completado el ciclo se notó estadísticamente una diferencia significativa con una tasa de curación más alta en el grupo de la terbinafina que en el grupo del itraconazol.

Por lo tanto afirmaron que la terbinafina debe seguir siendo la primera opción para el tratamiento de la onicomycosis, ya que produce mayores tasas de curación clínica y micológica que el itraconazol.

Watson y col ⁽⁸⁾

Aquí el objetivo de los autores fue realizar una investigación de un nuevo protocolo de tratamiento a pacientes con onicomycosis tratados con terbinafina, donde una primera parte del ensayo consistía en 12 semanas de terapia con la terbinafina, seguida de 12 semanas en observación, obteniéndose un resultado no muy favorable frente a los que fueron tratados con placebo, la segunda parte del estudio consistió en administrarle a los pacientes no respondedores anteriormente 12 semanas más de tratamiento con terbinafina a partir de la semana 28.

Concluyen que su seguimiento en pacientes de una media entre 2 años y 8 meses, tras 48 semanas de tratamiento habían demostrado una tasa de curación micológica del 80%, demostrando así que el resultado a largo plazo es favorable y que puede lograrse la curación en pacientes que hayan sido tratados al menos durante 12 semanas con terbinafina oral.

Sigurgeirsson y col ⁽⁹⁾

El objetivo de este estudio era comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia continua con terbinafina frente a la terapia intermitente en pacientes con un

diagnóstico clínico y micológico de onicomicosis por dermatofitos. El estudio encontró diferencias significativas a favor de la administración diaria con terbinafina, es decir positivo a favor del grupo que fue tratado con el régimen estándar actual, concluyendo que la terapia intermitente no proporcionó claras ventajas de seguridad y fue significativamente menos eficaz que la terapia continúa que sigue siendo la más óptima para el tratamiento de la onicomicosis.

Bräutigam y col ⁽¹⁰⁾

El objetivo de este ensayo fue realizar un estudio para comparar la terbinafina y el itraconazol, y probar la hipótesis de que las ventajas farmacológicas de la terbinafina sobre el itraconazol se traducen en superioridad clínica. Los pacientes se dividieron en 2 grupos y fueron tratados con terbinafina e itraconazol respectivamente durante un periodo total de 52 semanas. En ambos grupos, la mayoría de los pacientes experimentó una curación y mejoría notable, ambos medicamentos fueron bien tolerados, pero la terbinafina produjo un resultado clínico y micológico superior al itraconazol, la disponibilidad y efectividad que ofrece la terbinafina significa que la onicomicosis ya no es una enfermedad incurable, concluyeron.

Itraconazol

Ginter y col ⁽¹¹⁾

Estudio mediante el cual los autores pretenden demostrar que la terapia intermitente con itraconazol es efectiva y segura. Comentan como la introducción de los triazoles fluconazol e itraconazol y la terbinafina como alilamina, han proporcionado una mejora considerable en el tratamiento sistémico de la onicomicosis, demostrando que no solo son más eficaces que los tradicionales griseofulvina y ketoconazol sino que han mejorado el beneficio riesgo también debido a su corto periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio indicaron que un régimen de dosificación de 400 mg de itraconazol al día durante la primera semana de cada mes durante 3- 4 meses,

obtuvieron resultados similares a los obtenidos con tratamiento continuo de itraconazol 200 mg o terbinafina 250 mg al día. Además afirmaron que anteriores estudios han demostrado que los reiterados controles de la función hepática y renal son redundantes con este régimen por su corta duración de tratamiento. Concluyeron con que las tasas de respuesta en este estudio fueron similares a las de la terapia continua, y que esta terapia es probable que sea ventajosa en términos de seguridad y coste-efectividad.

Havu y col ⁽¹²⁾

En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento continuo con itraconazol 200 mg al día por 3 meses en comparación con la terapia pulsátil con itraconazol 400mg al día durante la primera semana de cada mes por 3 meses, en pacientes afectados por onicomicosis en las uñas de los pies. Las tasas de curación clínica fueron de 69% en los pacientes tratados con terapia continuada y de 81% en pacientes tratados con la terapia de pulso. En el mes 12, se observó una pequeña mejoría en los pacientes tratados con la terapia pulsátil, llegaron a la conclusión de que ambos regímenes son eficaces, seguros y bien tolerados, pero que la balanza se inclinó un poco más a favorecer la terapia pulsátil.

Evans y col ⁽¹³⁾

Estos autores realizaron este estudio para comparar la eficacia y seguridad de la terapia continua con terbinafina, frente a la terapia intermitente con itraconazol. Demuestran con este estudio que la terbinafina diaria durante 12 o 16 semanas produce mejores tasas de curación clínica y micológica que el itraconazol durante el mismo período, las tasas de curación clínica para la terbinafina mejoraron claramente hasta la semana 72, mientras que en el itraconazol no hubo mejoría significativa más allá de la semana 48. Añaden que la posible explicación para la eficacia superior con terbinafina, puede deberse a su acción fungicida. En conclusión aseguran que la terapia continua con

terbinafina es significativamente más eficaz que la terapia intermitente con itraconazol en pacientes afectados por onicomicosis.

Fluconazol

Faergemann y col ⁽¹⁴⁾

Este ensayo se realiza con el objetivo de demostrar la eficacia del fluconazol en la onicomicosis y los niveles de concentración que permanecen en las uñas tras el tratamiento durante 12 semanas. Se demostró que existe una alta concentración de fluconazol en las uñas meses después de finalizarse el tratamiento, alegando como resultado que el fluconazol debe ser eficaz en el tratamiento de la onicomicosis, e indicando que el período de tratamiento podría acortarse, ya que pasados 6 meses de tratamiento aún permanece presente en altas concentraciones, siendo mucho mayor su concentración que la que se encuentra en el caso de la terbinafina y el itraconazol, afirmando que el fluconazol debería ser al menos tan eficaz como éstos 2 fármacos en el tratamiento de la onicomicosis.

Rich y col ⁽¹⁵⁾

Aquí el objetivo fue determinar las concentraciones de fluconazol en las uñas de los pies. Se administraron varias dosis de fluconazol durante un máximo de 12 semanas. Se demostró que pasados 6 meses del tratamiento aún estaban presentes concentraciones de fluconazol en las uñas de la mayoría de pacientes. Finalmente concluyeron diciendo que el Fluconazol penetra en las uñas sanas y enfermas, obteniéndose concentraciones detectables rápidamente después de 2 dosis semanales. Una vez que penetra en las uñas, el fluconazol persiste durante un máximo de 6 meses o más tras terminar la terapia. Estas características farmacocinéticas favorables apoyan en positivo a que el régimen de tratamiento con fluconazol una vez a la semana es bueno para el tratamiento de los pacientes con onicomicosis.

Ling y col ⁽¹⁶⁾

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia del fluconazol en diferentes dosis una vez por semana en pacientes con onicomicosis causada por dermatofitos. Se recibieron dosis de fluconazol una vez por semana o placebo durante 4, 6 o 9 meses. Al final del tratamiento se lograron resultados micológicos muy superiores en el grupo de fluconazol en comparación con el grupo de placebo, la respuesta clínica y micológica en el caso de la terapia de 9 meses fue significativamente superior a los de la terapia de 4 y 6 meses, concluyendo así que los resultados de este estudio apoyan la eficacia y seguridad del fluconazol en el tratamiento de la onicomicosis en las uñas de los pies.

Tabla 5 Resumen de resultados y reacciones adversas de cada artículo.

Intervención	Eficacia	Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)
(5)-Terbinafina Itraconazol Griseofulvina Ketoconazol fluconazol	Terbinafina e itraconazol más eficaces que el resto.	Terbinafina- alteración del gusto Itraconazol- nauseas y vómitos Griseofulvina- cefalea, nauseas Ketoconazol- disfunción hepática Fluconazol- gastrointestinales
(6) Terbinafina Itraconazol	Terbinafina continua e itraconazol pulsátil eficaces y seguros si se asocian a un alto cumplimiento.	Leves y transitorios.
(7)-Terbinafina itraconazol	Terbinafina debe seguir siendo la primera elección del tratamiento.	Leves y transitorios.
(8)- terbinafina	Tratamiento con Terbinafina de al menos 12 semanas conlleva a resultados favorables.	No los menciona.
(9)- terbinafina	Terapia pulsátil no eficaz, por lo tanto la terapia continúa es la óptima para el tratamiento de la onicomicosis.	Efectos adversos fueron leves
(10)- terbinafina itraconazol	Terbinafina cura micológica superior al itraconazol.	Alteración del gusto. Cefalea, gastrointestinales, dolor abdominal.

(11)- itraconazol	Probablemente ventajosa en términos de seguridad, pero no en eficacia ya que las respuestas fueron similares a las del tratamiento continuo.	Dolores de cabeza, fatiga, y trastornos gastrointestinales.
(12)- itraconazol	Ambas terapias, continua y pulsátil fueron bien toleradas.	Gastrointestinales, náuseas.
(13)- itraconazol (intermitente) Terbinafina (continuo)	Tratamiento continuo con terbinafina resultó ser más eficaz que el itraconazol pulsátil.	Nauseas, cefalea.
(14)- fluconazol	Altas concentraciones de fluconazol permanecen en las uñas, más que en el caso de la terbinafina y el itraconazol	Leves, dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales.
(15)- fluconazol	Las características farmacocinéticas son favorables en dosis de 1 vez por semana.	Trastornos gastrointestinales, cefalea.
(16)- fluconazol	En la comparativa con placebo se demuestra que el fluconazol es seguro y eficaz.	Gastrointestinales, dolor de cabeza.

7. Discusión:

De los diferentes artículos utilizados en ésta revisión, unos hacen una comparación entre varios antifúngicos para saber cuales son los más eficaces, otros comparan el tratamiento continuo de la terbinafina frente al tratamiento pulsátil con itraconazol, otros solamente lo hacen con la terbinafina e itraconazol en tratamiento continuo, y los del fluconazol quieren demostrar que éste puede ser tan eficaz como los anteriores. En todos los ensayos en los que se incluye la terbinafina^(5, 6, 7, 8, 9, 10, 13), las reacciones adversas medicamentosas fueron leves, con lo que puede ser un punto a favor de la terapia con este fármaco, además casi todos tuvieron una duración del tratamiento bastante larga, éste es otro punto a favor, puesto que sabemos que la onicomicosis es una enfermedad de larga evolución y se necesita buena adherencia al tratamiento para su curación, no obstante, en el ensayo de Gupta y col⁽⁵⁾ aunque los resultados

favorecieron a la terbinafina el itraconazol y el fluconazol, la muestra fue escasa, por lo que los resultados obtenidos pueden considerarse poco evidentes. Gupta y col ⁽⁶⁾, también realizaron en otro ensayo, una comparativa de la terbinafina continua y el itraconazol pulsátil, para saber cuales eran más efectivos, concluyendo que si se asocia el tratamiento a un buen cumplimiento, los resultados son favorables en ambos casos. Sin embargo el ensayo de Backer y col ⁽⁷⁾, cuando quisieron comparar ambos antifúngicos pero con terapia continuada, los resultados estuvieron a favor de la terapia continua con terbinafina. Watson y col ⁽⁸⁾ en su ensayo también demostraron que con 12 semanas de tratamiento continuo con terbinafina podría ser suficiente para su curación. Por su lado Sigurgeirsson y col ⁽⁹⁾, quisieron probar en su ensayo si la terapia pulsátil con terbinafina era tan eficaz como la continua, y sus resultados favorecieron a la terapia continua, ya que la pulsátil no proporcionó claras ventajas de seguridad y fue significativamente menos eficaz, esto pudo deberse a su corta duración, ya que debido a la larga evolución de la onicomycosis éstos tratamientos deben prolongarse por más tiempo. Bräutigam M ⁽¹⁰⁾ desmonta la teoría de Gupta y col ⁽⁶⁾ en su ensayo ya que de acuerdo al porcentaje de los resultados de su estudio, demuestran que la terbinafina es más eficaz que el itraconazol.

Por otra parte en lo que respecta a los 3 ensayos con itraconazol ^(11, 12, 13), en 2 de ellos ^(11,12) los autores coincidieron en que tanto el tratamiento continuo como el pulsátil eran eficaces, seguros y bien tolerados, pero que los resultados favorecieron a la terapia pulsátil. En el ensayo de Evans y col ⁽¹³⁾, los resultados fueron contradictorios cuando se comparó la terbinafina continua con el itraconazol pulsátil afirmando que la posible ventaja de la superioridad en eficacia de la terbinafina podía deberse a su acción fungicida primaria contra el hongo dermatofito, por su mayor concentración en las uñas.

En el caso de los 3 artículos con fluconazol incluidos en ésta revisión bibliográfica ^(14, 15,16), en el estudio de Faergemann y col ⁽¹⁴⁾, se quiso demostrar que el fluconazol puede ser tan eficaz como la terbinafina y el itraconazol, pero la muestra fue escasa, por lo que la validez de los resultados obtenidos no son muy fiables. En los dos ensayos siguientes ^(15, 16) los resultados favorables clínicos y micológicos apoyan la eficacia del fluconazol, pero hubo efectos adversos e interacciones en los pacientes de ambos ensayos que pudieron deberse a la corta duración del tratamiento.

8. Conclusiones:

Tras analizar los estudios, hubo algunas limitaciones, en cuanto al tamaño de la muestra, y la duración del tratamiento. Sin embargo cabe destacar que fueron en muy pocos casos, ya que la mayoría tuvo una muestra adecuada y una duración correcta del tratamiento.

La terbinafina oral ha demostrado ser una buena terapia antifúngica con buenos resultados frente a dermatofitos con una duración de tratamiento de 3 meses y una dosis de 250 mg/día, también ha demostrado en ésta revisión ser superior en eficacia que el itraconazol y el fluconazol sobre todo en dermatofitos y en menor tiempo de tratamiento.

Cabe destacar que también el itraconazol con terapia pulsátil demostró resultados favorables de curación, tanto clínica como micológica, pero que hay que realizar una valoración de la función hepática y renal del paciente y se deben controlar las interacciones con otros fármacos.

Menos que los anteriores pero eficaz, el fluconazol, aunque aquí también tendríamos que tener en cuenta el perfil del paciente, las reacciones adversas y las interacciones con otros fármacos.

Finalmente sería necesario realizar y actualizar nuevos ensayos clínicos, para tener resultados evidentes más exactos.

9. Agradecimientos:

A mi tutor Juan José Ballesta Paya por su paciencia infinita, por sus interminables horas de dedicación, gracias por apoyarme en la elaboración de este trabajo, ya que sin su ayuda éste no hubiera sido posible.

A mi abuelita, ya que éste era su sueño, y yo lo he hecho realidad.

A mi esposo y a mi hija, por ser mi bastón durante estos interminables años de carrera.

Y por último a mis amigos de clase y profesores por enseñarme y ofrecerme su ayuda a lo largo de todos estos años.

A todos vosotros infinitas gracias.



10. Bibliografía:

1. Cadime. Onicomicosis: tratamiento. [Revista en Internet] 2009; 25 (6).

2. JR Nazar, PE Gerosa, OA Díaz. Onicomicosis: Epidemiología, agentes causales y evaluación de los métodos diagnósticos de laboratorio. Revista Argentina de Microbiología. 2012 enero-marzo.

3. Garmendia JL, Viedma PI, Arza JM. Onicomicosis: diagnostico y tratamiento. [Revista en Internet] 2008. IT del sistema nacional de salud; 32 (3).

4. Vidal D, Gilaberte M, Taberner R, Puig LL. Onicomicosis revisión clínica. Elsevier. Abril 2000; 14(4).

5. Gupta AK, Gregurek Novak T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvina, and ketoconazole in the treatment of scapulariopsis brevicaulis Rausing onychomycosis of the toes. Dermatology. 2001; 202 (3): 235-8.

6. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. J Am Acad Dermatol. 2001 Mar; 44(3): 479-84.

7. De Backer M, De Vroey C, Lesaffre E, Scheys I, De Keyser P. Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day. J Am Acad Dermatol. 1998 May; 38(5 Pt 3): S57-63.

8. Watson AB, Marley JE, Ellis DH, Williams TG. Long-term follow up of patients with toenail onychomycosis after treatment with terbinafine. *Australas J Dermatol.* 1998 Feb; 39(1):29-30.
9. Sigurgeirsson B, Elewski BE, Rich PA, Opper C, Cai B, Nyirady J, Bakshi R. Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: a randomized, double-blind comparison. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17(1):38-44.
10. Bräutigam M. Terbinafine versus itraconazole: a controlled clinical comparison in onychomycosis of the toenails. *J Am Acad Dermatol.* 1998 May;38(5 Pt 3):S53-6.
11. Ginter G, De Doncker P. An intermittent itraconazole 1-week dosing regimen for the treatment of toenail onychomycosis in dermatological practice. *Mycoses.* 1998 May-Jun; 41(5-6):235-8.
12. Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollmen A, Oksman R, Rantanen T, Saari S, Stubb S, Turjanmaa K, Piepponen T. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1997 Feb;136(2):230-4.
13. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ.* 1999 Apr 17; 318(7190):1031-5.

14. Faergemann J, Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta Derm Venereol.* 1996 May; 76(3):219-21.
15. Rich P, Scher RK, Breneman D, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N, Shupack JL, Pinnell S, Levine N, Lowe NJ, Aly R, Odom RB, Greer DL, Morman MR, Bucko AD, Tschen EH, Elewski BE, Smith EB, Hilbert J. Pharmacokinetics of three doses of once-weekly fluconazole (150, 300, and 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jun; 38(6 Pt 2):S103-9.
16. Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT, Falo L, Monroe EW, Tharp M, Kalivas J, Weinstein GD, Asarch RG, Drake L, Martin AG, Leyden JJ, Cook J, Pariser DM, Pariser R, Thiers BH, Lebwohl MG, Babel D, Stewart DM, Eaglstein WH, Falanga V, Katz HI, Bergfeld WF, Hanifin JM, Young MR, et al. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6, or 9 months of treatment for distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jun; 38(6 Pt 2):S95-102.

