

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ORAL FRENTE AL TÓPICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS NO COMPLICADA EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**Alumno: Torrente Blasco, Antonio Álvaro**

**Tutor : Orozco Beltrán, Domingo**

**Master Universitario de Investigación en Atención Primaria  
Curso: 2016-2017**

# ÍNDICE

1- INTRODUCCIÓN

2- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3- CONTRASTE DE HIPÓTESIS

4- OBJETIVOS

5- DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 CÁLCULO TAMAÑO MUESTRAL

5.2 MUESTREO

5.3 BREVE RESUMEN INTERVENCIÓN REALIZADA

5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.5 VARIABLES

5.6 CRONOGRAMA

5.7 CRITERIOS PARA MODIFICAR TRATAMIENTO.

5.8 ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RELEVANCIA CLÍNICA

5.10 TIPO TRATAMIENTO UTILIZADO EN EL ENSAYO

5.11 CUADERNO RECOGIDA DE DATOS Y PROTOCOLO DEL ESTUDIO

## 5.12 COMITÉ ÉTICO

## 6- BIBLIOGRAFÍA

### ÍNDICE DE ANEXOS

**Anexo I:** HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

**Anexo II:** HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Anexo III:** CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

**Anexo IV:** PRECAUCIONES. EMBARAZO Y LACTANCIA



# 1- INTRODUCCION.

La onicomicosis es la enfermedad que más frecuentemente puede afectar las uñas de los humanos, siendo responsable de más de la mitad de los casos de alteración ungueal (onicodistrofia).

Se trata de la infección de las uñas por hongos.

La onicomicosis es una patología benigna que en general está exenta de complicaciones; pero su diagnóstico y tratamiento no siempre es fácil<sup>(2)</sup>.

En la mayoría de los casos (90%) están producidas por hongos que pueden afectar también la piel y el cabello, denominados dermatofitos; en el resto de casos (10%) están producidas por levaduras (Cándida) y por hongos filamentosos no dermatofitos (mohos).

Los dermatofitos más frecuentemente causantes de onicomicosis son:

1. *Trichophyton rubrum*.
2. *Trichophyton mentagrophytes*.
3. *Epidermophyton floccosum*.
4. *Mycrosporium spp.*

El control clínico de las onicomicosis es a menudo difícil por diferentes motivos.

De entrada, el diagnóstico obliga a descartar enfermedades de la piel o sistémicas que pueden afectar las uñas de forma similar, por este motivo es recomendable realizar estudios microbiológicos para confirmar el diagnóstico de onicomicosis<sup>(3)</sup>.

Desgraciadamente, estas pruebas no tienen una fiabilidad del 100%, y por tanto, en ocasiones pueden dar resultados erróneos.

La prevalencia de la patología ha aumentado en los últimos años afectando a un 2-18 % de la población, apreciándose un aumento progresivo con la edad alcanzando una incidencia de hasta el 48 % entre la población mayor de 70 años.

Está influida por las condiciones climáticas, profesionales y socioeconómicas, siendo variable en los diferentes países y continentes.

Acostumbran a ser más frecuentes en hombres que en mujeres.

El aumento de la prevalencia es debido a diferentes factores:

-Exposición a hongos patógenos en instalaciones deportivas y de ocio.

-Envejecimiento de la población.

-Incremento en el número de diabéticos.

-Tratamientos inmunosupresores y citotóxicos.

-Pacientes con diagnóstico de SIDA.

Este proceso es mucho más frecuente en gente anciana (probablemente debido a un retraso en el crecimiento de la uña, las deformidades de los pies y la frecuencia de pequeños traumatismos por alteraciones de la marcha).

La onicomycosis se manifiesta en forma de onicodistrofia o alteración del aspecto normal de una o más uñas de manos o pies.

Las uñas de los pies se afectan más a menudo que las de las manos, y éstas últimas normalmente se presentan simultáneamente con las de los pies. Es muy habitual la afectación de varias uñas a la vez.

Es frecuente que las onicomycosis vayan asociadas a infección crónica del pie por dermatofitos (tinea pedis o pie de atleta).

Clínicamente puede existir una onicolisis (o separación de la uña del lecho ungueal), hiperqueratosis subungueal (engrosamiento de la uña con descamación subungueal) o discromía (cambio de color de la uña desde amarillento o verdoso hasta marrón o negro).

Las onicomycosis las dividimos en tres patrones principales de afectación, relacionados con la vía por la que ha penetrado el hongo:

1-Patrón distal y lateral subungueal (forma más habitual) en la que la invasión se produce

por el espacio subungueal distal (hiponiquio).

2-Forma blanca superficial, donde se produce la invasión directa la lámina ungueal superficial, a menudo producida por *T. mentagrophytes*.

3-Patrón proximal subungueal con invasión directa bajo el pliegue ungueal proximal-nacimiento de la uña- (se acostumbra a dar en pacientes inmunodeprimidos). Estas formas pueden dar lugar en fases más avanzadas a la destrucción total de la uña.

La onicomycosis es un proceso frecuentemente asintomático, aunque en ocasiones puede producir molestias o dolor, especialmente en el momento de recortarse las uñas o realizar ejercicio físico.

En ocasiones pueden producirse complicaciones importantes como la erisipela o celulitis (infecciones de la piel), sobre todo en pacientes diabéticos e inmunodeprimidos.

La infección de las uñas por levaduras (*Cándida*) se manifiesta en forma de paroniquia crónica (inflamación alrededor de la uña) de los dedos de las manos. La afectación de la uña se presenta en forma de estriaciones, decoloración amarillenta y onicolisis. Esta infección es más frecuente en mujeres que manipulan agua y alimentos, dado a que el ambiente húmedo propicia la proliferación de estas levaduras.

## DIAGNOSTICO

La sospecha diagnóstica de onicomycosis acostumbra a ser clínica, pero es recomendable realizar estudios micológicos que nos darán el diagnóstico definitivo<sup>(3)</sup>.

Hace falta coger una muestra suficiente de la uña, preferentemente escamas subungueales, obtenidas de la parte clínicamente más afecta.

La muestra se envía al laboratorio, donde se destinará para la realización de dos pruebas diferentes.

Por una parte, la observación directa de las escamas al microscopio óptico, previa digestión con hidróxido potásico (KOH) al 20-30%, compuesto que deshará la queratina y permitirá la visualización de los elementos fúngicos.

Esta prueba permite un diagnóstico inmediato de onicomicosis, así como distinguir entre dermatofitos y levaduras, pero no nos permite identificar cuál es exactamente el agente causante.

En segundo lugar, se realizará un cultivo micológico en medios adecuados, que en el caso de los dermatofitos requerirá de un mínimo de dos semanas de incubación.

Si hay crecimiento, el estudio del aspecto macroscópico y microscópico de la colonia nos permitirá la identificación del hongo y conocer la especie causante de la infección.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las onicomicosis puede requerir la toma de medicamentos antifúngicos durante largos períodos de tiempo, lo cual no está exento de efectos secundarios<sup>(4)</sup>.

En la actualidad disponemos de numerosos antifúngicos para el tratamiento de las onicomicosis tanto tópicos como orales.

Pero el tratamiento de las onicomicosis es un reto terapéutico complejo determinado por las características anatómicas del substrato ungueal<sup>(5)</sup>.

Según el área o masa ungueal afecta, el tratamiento puede tener un resultado variable puesto que la respuesta terapéutica va a ser diferente.

La presencia de afectación de la matriz ungueal y/o de los bordes laterales, el grosor de la lámina ungueal y la presencia de dermatofitomas determinarán la respuesta al tratamiento.

Los objetivos del tratamiento de la onicomicosis son la curación micológica y la recuperación clínica de la uña.

Dado que la uña tiene un crecimiento lento (0,1 mm/día las uñas de las manos y 0,03-0,05 mm/día las uñas de los pies), ésta tardará muchos meses en recuperar su aspecto normal.

La prueba final de curación micológica es la negativización del examen con KOH y cultivo.

Cuando hay una afectación distal de una o pocas uñas se puede optar por un tratamiento tópico a base de lacas que contienen fármacos antimicóticos, como la amorolfina y la

ciclopiroxolamina. Se puede optar también por la avulsión química (con cremas queratolíticas) o quirúrgica de la uña infectada<sup>(5)</sup>.

Cuando la afectación de la uña es lateral y/o proximal, y tenemos más de una uña afecta, el tratamiento de elección son los antifúngicos orales (normalmente asociados a preparados tópicos). Las pautas varían según el fármaco utilizado (terbinafina, itraconazol o fluconazol), pero en general tienen una duración de 3 a 6 meses.

Se debe tener en cuenta que estos fármacos tienen importantes interacciones farmacológicas<sup>(6)</sup>.

Se pueden producir alteraciones de la bioquímica hepática, por lo que se recomienda la realización de controles analíticos<sup>(7)</sup>.

Las recaídas tras el tratamiento son frecuentes y pueden ser debidas a una reinfección o a una erradicación incompleta del hongo original.

## EFICACIA

El tratamiento de las onicomycosis presenta generalmente unas tasas de fracaso terapéutico próximas al 25 % en los ensayos clínicos, a las que hay que añadir una tasa de un 10 % adicional en la práctica clínica, sin diferenciar entre recidivas o reinfecciones<sup>(8)</sup>.

Las razones del fracaso pueden ser:

- 1) El bajo cumplimiento del tratamiento por el paciente, que generalmente se cifra en tan sólo un 52%.
- 2) Farmacocinética inadecuada de los fármacos empleados para alcanzar toda la masa ungueal afecta. La lámina ungueal y el área subungueal no son un terreno uniforme en cuanto a la difusión de fármacos. Los fármacos orales alcanzan con dificultad los bordes laterales y la mayor parte de la lámina ungueal en caso de onicolisis, mientras que los tópicos difícilmente difunden hasta las capas más profundas de la lámina ungueal.
- 3) Por otra parte cabe la posibilidad de resistencia al tratamiento especialmente en relación a los dermatofitos<sup>(9)</sup>.



## 2- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el tratamiento de la onicomicosis no complicada está igualmente aceptado el tratamiento tópico y el tratamiento oral<sup>(1)(9)</sup>.

También se acepta que el tratamiento oral presenta más efectos secundarios que el tópico junto con un mayor incumplimiento terapéutico<sup>(1)</sup>.

La terapia tópica constituiría el tratamiento ideal, ya que no produce efectos adversos sistémicos ni interacciona con otros posibles fármacos que reciba el paciente, pero su uso en forma de monoterapia sólo consigue la curación en un pequeño subgrupo de onicomicosis<sup>(9)</sup>.

El tratamiento tópico está indicado en onicomicosis superficiales con afectación inferior al 50% de lámina ungueal y respeto de la matriz ungueal, y en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico esté contraindicado. En el resto de casos se precisa la administración de antifúngicos sistémicos<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con diagnóstico de onicomicosis y en tratamiento oral, habitualmente no terminan la dosis indicada (son tratamientos que se prolongan en el tiempo) y en caso de presentar efectos secundarios, no suelen comunicarlo a su médico y abandonan tratamiento médico, por lo que un tratamiento eficaz a la hora de solucionar la micosis ungueal puede convertirse en un problema clínico de por vida.

Las preguntas clínicas que plantea esta investigación surgen de la práctica clínica por mi propia experiencia en el tratamiento de la onicomicosis en el ámbito de la atención primaria y tras la revisión de la literatura sobre el tema.

### **3- CONTRASTE DE HIPOTESIS**

La delimitación del marco técnico de esta investigación se fundamente en el siguiente contraste de hipótesis:

Hipótesis nula o de igualdad: la eficacia y seguridad del tratamiento tópico es equiparable a la del tratamiento oral en onicomicosis no complicada.

Hipótesis alternativa: la eficacia y seguridad del tratamiento tópico es diferente al tratamiento oral en onicomicosis no complicada.

### **4- OBJETIVOS**

Principal

- Determinar si el tratamiento tópico en onicomicosis no complicada presenta la misma eficacia que el tratamiento oral.

Secundario

- Valorar los siguientes resultados comparando el tratamiento tópico y oral en onicomicosis no complicada:
  - Reacciones adversas
  - Adherencia terapéutica
  - Adherencia a citas

### **5- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Objetivo principal:

Ensayo clínico aleatorio para valorar el efecto del tratamiento tópico con respecto al tratamiento oral en la onicomicosis no complicadas.

## 5.1 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calcula un tamaño previo aceptando un error tipo I o  $\alpha$  del 5%, un  $\beta$  del 20%, diferencia entre los dos tratamientos de un 25% (75% vs 50%) a favor de tratamiento oral con una hipótesis de igualdad bilateral previa en función del valor obtenido en análisis estadístico y asumiendo pérdidas del 10% con la muestra final de 64 en cada grupo.

Tras la aplicación de las fórmulas el cálculo estimado es de 128 pacientes con diagnóstico confirmado de onicomycosis.

## 5.2 MUESTREO

Muestreo sistemático y consecutivo hasta conseguir el tamaño de la muestra.

## 5.3 BREVE RESUMEN DE INTERVENCIÓN REALIZADA

En pacientes con diagnóstico de onicomycosis confirmada por microbiología, de forma aleatoria se tratarán con ciclopiroxolamina tópica 6 meses o terbinafina 250mg/día durante 6 semanas en onicomycosis localizadas en uñas de las manos pudiendo alargarse a 12 semanas en caso de persistencia de signos clínicos y/o cultivo positivo de onicomycosis y 12 semanas en onicomycosis localizadas en uñas de los pies<sup>(3)</sup>.

Los cultivos se realizarán al inicio y al final del tratamiento.

Se valorará curación cuando el cultivo final sea negativo junto con resolución de lesiones ungueales sugestivas de onicomycosis según criterios de diagnóstico clínico<sup>(2)</sup>.

La adherencia terapéutica se valora por el recuento del número de comprimidos en caso de tratamientos orales y en el caso de tratamiento tópico la adherencia se valora mediante el cálculo estimativo de frascos de líquido necesarios para completar el tratamiento (o persistencia) y se interpreta según la Escuela Canadiense de Medicina basada en Medicina. Se considera buena adherencia la toma de al menos el 80% de los comprimidos o el uso del 80% de los frascos necesarios para completar el tratamiento tópico.

## 5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### **Inclusión:**

- Paciente que acude a centro de salud con sospecha de onicomicosis. Y donde se demuestra certeza de diagnóstico de onicomicosis por cultivo. En pacientes con edad mayor o igual de 18 años y que tras leer la hoja de información al paciente, este otorga consentimiento escrito.

### **Exclusión:**

- No otorga consentimiento para realizar estudio.
- Insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal con filtrado glomerular menor 50 ml/min.
- Reacción adversa medicamentosa.
- Embarazo y lactancia.
- Interacción medicamentosa potencialmente peligrosa<sup>(8)</sup>.
- Grupos de pacientes marginales.
- Cuando no se asegura la toma de medicación en condiciones habituales.
- Expectativa de vida reducida (< 1 año)
- Enfermedades importantes que compliquen el seguimiento del paciente en condiciones reales de práctica clínica. Ver Anexo IV.

## 5.5 VARIABLES

Los investigadores utilizan un referente homogéneo de diagnóstico clínico de onicomicosis.

## DIAGNOSTICO

Los criterios de diagnóstico clínico son los siguientes:

- 1- Existencia de una onicolisis (o separación de la uña del lecho ungueal).

2- Existencia de hiperqueratosis subungueal (engrosamiento de la uña con descamación subungueal).

3- Existencia de discromía (cambio de color de la uña desde amarillento o verdoso hasta marrón o negro).

Las sospechas de onicomicosis se divide en tres patrones principales de afectación, relacionados con la vía por la que ha penetrado el hongo:

1-Patrón distal y lateral subungueal en la que la invasión se produce por el espacio subungueal distal.

2-Forma blanca superficial, donde se produce la invasión directa de la lámina ungueal superficial.

3-Patrón proximal subungueal con invasión directa bajo el pliegue ungueal proximal (nacimiento de la uña).

## EFICACIA DEL TRATAMIENTO

1- Cuantificar la eficacia a los tratamientos médicos de onicomicosis. Determinar si el tratamiento tópico en onicomicosis no complicada presenta la misma eficacia que el tratamiento oral.

Se valorará la desaparición de las lesiones ungueales siguiendo los criterios de diagnóstico clínico de onicomicosis junto con la existencia de cultivo negativo en el laboratorio de microbiología.

2- Criterios de adherencia terapéutica. Se considera buen cumplidor si el paciente ha tomado entre el 80 % y el 110 % de los comprimidos o líquido prescrito.

3- Se valorará el número de citas a las que el paciente acude, considerandose incumplidor si deja de asistir a una cita.

4- Valorar presencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento tópico versus pacientes en tratamiento oral de los antifúngicos.

## LISTADO EFECTOS SECUNDARIOS

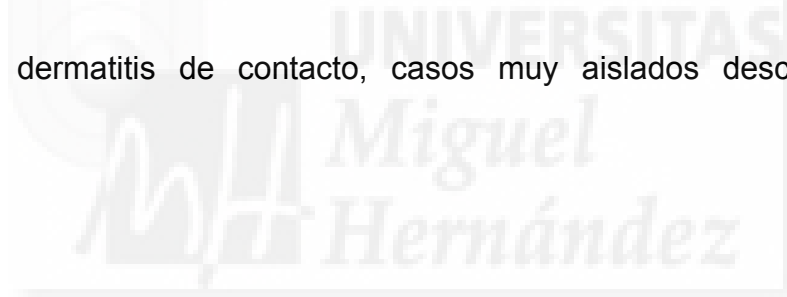
### Terbinafina:

- Raros: Músculos o articulaciones doloridos, orina oscura, dificultad al tragar, fiebre, escalofríos o dolor de garganta, pérdida del apetito, piel pálida, heces pálidas, enrojecimiento, descamación o aflojamiento de la piel, sangrado o moratones inusuales, cansancio o debilidad inusual, ojos o piel amarillos.
- Más comunes: Diarrea, náuseas o vómitos, dolor de estómago (leve), alteración leve de transaminasas, sensación de plenitud gástrica, cefalea.
- Menos comunes: Cambio o pérdida del sentido del gusto, pérdida de peso.

### Ciclopiroxolamina

Puede aparecer escozor, enrojecimiento y sensación de calor en lugar de aplicación.

Más raramente dermatitis de contacto, casos muy aislados descamación cutánea periungueal.



## 5.6 CRONOGRAMA

n=128

64 pacientes oral	64 pacientes tóxico	Visita inicial
Control <sup>a</sup>	Control <sup>b</sup>	4 semanas
Cultivo*		6 semanas
Control <sup>a</sup>	Control <sup>b</sup>	8 semanas
Control <sup>a</sup> /Cultivo**	Control <sup>b</sup>	12 semanas
Final	Control <sup>b</sup>	16 semanas
Final	Control <sup>b</sup>	20 semanas
Final	Control <sup>b</sup> /Cultivo***	24 semanas

Se considera perdida en el estudio cuando el paciente no viene a visita de cultivo.

A todos los pacientes con diagnóstico confirmado por microbiología de onicomicosis se les realizará en la visita inicial una analítica que incluya función renal (creatinina y calculo de filtrado glomerular) y niveles de transaminasas (GOT y GPT).

Pacientes en tratamiento oral se repetirá analítica de función renal y transaminasas en cada visita de control<sup>a</sup> (4 semanas) y hasta finalización del tratamiento oral.

Pacientes con diagnostico de onicomicosis localizada en uñas de las manos y en tratamiento oral se realizará cultivo\* a las 6 semanas de tratamiento.

En caso de persistencia de lesiones clínicas sugestivas de onicomicosis y/o cultivo positivo a onicomicosis se alargará tratamiento oral hasta las 12 semanas de tratamiento.

En onicomicosis localizada en uñas de los pies,el tratamiento oral se prolongará hasta las 12 semanas de tratamiento realizando cultivo\*\* al finalizar el tratamiento estándar.

Pacientes en tratamiento tópico se realizará control<sup>b</sup> clínico de la onicomicosis cada 4 semanas y cultivo\*\*\* al finalizar el tratamiento de 24 semanas/6 meses.

## 5.7 CRITERIOS PARA MODIFICAR EL TRATAMIENTO

Si en la visita de control clínicamente la lesión empeora el paciente saldrá del estudio y se instaurará tratamiento intensivo (oral más tópico). Por cada paciente que abandone por este motivo se incluirá un nuevo paciente en el mismo brazo de tratamiento inicial.

En caso de presencia de alteración de transaminasas (3 veces o superior) por encima de su valor basal, el paciente saldrá del estudio y se suspenderá el tratamiento de la onicomicosis.

En caso de reacciones adversas graves medicamentosas secundarias a su tratamiento, el paciente saldrá del estudio y se suspenderá el tratamiento de la onicomicosis.

## 5.8 ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la unidad de investigación de Elda mediante los siguientes descriptores MESH o palabras claves:



"Onychomycosis/diagnosis"[Mesh]

"Onychomycosis/therapy"[Mesh]

Y los filtros: clinical trial, randomized clinical trial, review, free full text, publication dates 5 years.

## 5.9 ANALISIS ESTADISTICO Y DE RELEVANCIA CLINICA

Se realizara en función del tipo de variable calculando porcentajes para las variables cualitativas con el calculo de intervalo de confianza 95% y medias para las cuantitativas con su desviación estándar e intervalo de confianza 95%. En análisis bivalente se utilizara la prueba chi-cuadrado para comparar dos proporciones y la t-student y anova para comparar respectivamente dos o mas medias.

Para minimizar sesgo de confusión se calculara análisis multivariante por lesión logística hacia delante y atrás en función del modelo significativo obtenido y el análisis de la variabilidad explicada por el modelo en función de las variables más relevantes en función del punto de vista estadístico y clínico.

En objetivo principal las variables dependientes son eficacia, reacciones adversas, adherencia terapéutica y adherencia a citas. En todos los modelos se calculan Odds-ratio con sus límites de confianza 95% y la significación estadística se especificara con p menor o igual del 5%.

Para valorar el impacto de la intervención o relevancia clínica se calculan los tres indicadores de efecto epidemiológico con sus límites de confianza 95%. Estos son:

1-Reducción del riesgo absoluto.

2- Reducción del riesgo relativo.

3- NNT o número necesario de pacientes a tratar para evitar una complicación con el mejor tratamiento que se obtiene en el ensayo clínico.

Para medir la asociación entre los dos tratamientos se calcula el riesgo relativo con su límite de confianza al 95%.

## 5.10 TIPO DE TRATAMIENTO QUE SE UTILIZA EN EL ENSAYO

Tratamiento tópico con ciclopiroxolamina y tratamiento oral con terbinafina 250mg.

Se utilizará una única marca comercial de cada tratamiento médico para que los excipientes y conservantes sean los mismos tanto en tratamiento tópico como en tratamiento oral. En el tratamiento tópico es importante considerar que la cantidad de líquido a utilizar en cada uso sea la misma.

Las marcas comerciales seleccionadas serán **ONY-TEC<sup>(R)</sup>** para el tratamiento tópico y **LAMISIL<sup>(R)</sup>** para el tratamiento oral.

Los investigadores no tienen conflictos de intereses con ninguna de las casas comerciales que participan con los medicamentos seleccionados en el estudio.

## 5.11 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS Y PROTOCOLO DEL ESTUDIO

En el **anexo I** se indican las variables a estudiar en el estudio para responder al objetivo primario y a los objetivos secundarios:

- Fecha de la visita
- Sexo
- Edad
- Tipo de tratamiento instaurado
- Centro de salud
- Observaciones de la visita, definir la lesión clínica de la onicomycosis.
- Número de uñas afectadas y localización
- Enfermedades crónicas del paciente
- Tratamientos previos del paciente
- Número de la visita

## 5.12 COMITÉ ÉTICO

El estudio se presentara al CEIC del Departamento de Elda para su aprobación previa a la realización del mismo. Siguiendo los nuevos criterios de la Ley de Investigación, se solicitara la exención de seguro, al tratarse de un estudio de bajo riesgo que emplea dosis y pautas utilizadas habitualmente en práctica clínica y según indicación del prospecto legalmente aprobado por la AEMPS.

El promotor del estudio es el investigador principal. El estudio contará con recursos para proporcionar la medicación antifúngica de forma gratuita a los pacientes.



## 6- BIBLIOGRAFIA

1- Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther.* 2007 Jan-Feb;20(1):31-46. Review. PubMed PMID: 17403258.

2- Larruskain Garmendia J, Idigoras Viedma P, Mendiola Arza J. Onicomycosis diagnostico y tratamiento 2008. *IT del sistema nacional de salud.* Volumen 32, N°3/2008.

3- Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):937-58. doi: 10.1111/bjd.13358. PubMed PMID: 25409999

4- Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis.

*Am J Med.* 2007 Sep;120(9):791-8. PubMed PMID: 17765049.

5- Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007 Aug;157(2):364-8. Epub 2007 Jun 15. PubMed PMID: 17573877.

6- Surjushe A, Kamath R, Oberai C, Saple D, Thakre M, Dharmshale S, Gohil A. A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 Nov-Dec;73(6):397-401. PubMed PMID: 18032858.

7- Belyayeva E, Gregoriou S, Chalikias J, Kontochristopoulos G, Koumantaki E, Makris M, Koti I, Katoulis A, Katsambas A, Rigopoulos D. The impact of nail disorders on quality of life. *Eur J Dermatol.* 2013 May-Jun;23(3):366-71. doi:10.1684/ejd.2013.2048. PubMed PMID: 23816658.

8- Tosti A, Piraccini BM, Mariani R, Stinchi C, Buttasi C. Are local and systemic conditions important for the development of onychomycosis? *Eur J Dermatol.* 1998 Jan-Feb;8(1):41-4. PubMed PMID: 9649691.

9- Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2013 Dec 1;88(11):762-70. Review. PubMed PMID: 24364524.

# ANEXO I ESTUDIO ONICOMICOSIS

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

- Fecha de la visita:
  
- Sexo: M      F
  
- Edad:
  
- Tipo de tratamiento instaurado:
  
- Centro de Salud:
  
- Observaciones de la visita, definir la lesión clínica de la onicomicosis.
  
- Número de uñas afectadas y localización.
  
- Enfermedades crónicas del paciente.
  
- Tratamientos previos del paciente.
  
- Número de visita.

## ANEXO II ESTUDIO ONICOMICOSIS

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estimado paciente:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un estudio de investigación o ensayo clínico para valorar el efecto del tratamiento oral con respecto al tratamiento tópico en la onicomycosis no complicada.

En este estudio está previsto que participen un total de 120 pacientes que acudan al Centro de Salud Marina Española con sospecha de onicomycosis y se confirme mediante cultivo. Comenzará en enero del 2018 y de forma consecutiva terminará cuando se tenga el número de pacientes previamente calculado.

El Dr. responsable del estudio es Antonio Torrente Blasco

Para formar parte del estudio es necesario que previamente usted reciba la información correcta y suficiente, de este modo podrá evaluar y juzgar si quiere o no participar.

Por favor, lea detenidamente esta hoja informativa con atención y no dude en ponerse en contacto con su médico para cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento y/o de la información sobre el estudio.

#### **Participación en el estudio.**

Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar antes o durante el estudio sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vea afectada su atención médica o que suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

Si acepta participar en el estudio se le pedirá que firme este formulario de consentimiento. Le darán una copia firmada y fechada de este formulario para que lo guarde en su poder.

### **Objetivo y descripción del estudio.**

Ensayo clínico aleatorio para valorar el efecto del tratamiento tópico con respecto al tratamiento oral en la onicomicosis no complicada. Se demuestra certeza de diagnóstico por cultivo.

Se trata de forma aleatoria con ciclopiroxolamina tópica 6 meses o terbinafina 250mg/día durante 12 o 24 semanas.



## ANEXO III ESTUDIO ONICOMICOSIS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo, (nombre y apellidos)\_\_\_\_\_

manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con el Dr. \_\_\_\_\_

- Comprendo que mi participación es voluntaria.

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.



- Comprendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún perjuicio para mi salud.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos y que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.
- He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Tomando esto en consideración, OTORGO libremente mi  
CONSENTIMIENTO a participar en es estudio y a que mis datos  
puedan ser utilizados con fines de investigación.

 UNIVERSITAS  
Miguel  
Hernández  
\_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del Participante en el ensayo

\_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del Investigador.

## **ANEXO IV ESTUDIO ONICOMICOSIS**

### **PRECAUCIONES. EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **TERBINAFINA 250 MG/LAMISIL<sup>(R)</sup>**

##### **PRECAUCIONES**

##### **INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

No se recomienda el uso en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin disfunción hepática preexistente. Los pacientes que presenten estos síntomas premonitorios de toxicidad hepática deberán interrumpir el tratamiento y evaluar inmediatamente su función hepática

##### **INSUFICIENCIA RENAL**

El uso de terbinafina no se ha estudiado suficientemente en pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina por debajo de 50ml/min o creatinina seria superior a 300 micromoles/l) por lo que no debería recomendarse su uso en estos pacientes.

##### **PSORIASIS**

Se han informado de casos muy raros en que la psoriasis ha empeorado.

##### **EMBARAZO**

Categoría B de la FDA

No se han realizado ensayos clínicos en seres humanos, por lo que el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas mas seguras.

##### **LACTANCIA**

Se ignora si este medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

## **CICLOPIROXOLAMINA/ONY-TEC<sup>(R)</sup>**

### **PRECAUCIONES**

Evitar el contacto con los ojos. En caso de contacto accidental, aclarar con abundante cantidad de agua.

En caso de irritación o sensibilización después del uso prolongado del producto, el tratamiento debe ser interrumpido e iniciar otro tratamiento apropiado.

### **EMBARAZO**

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para ciclopiroxolamina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal y parto. No hay datos suficientes en relación a posibles efectos a largo plazo sobre el desarrollo postnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

### **LACTANCIA**

Se desconoce si hay paso a la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres en el periodo de lactancia no deberían utilizar este medicamento.