

El Boletín Terapéutico Extremeño (BTE) es una publicación que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Extremadura con el fin de contribuir a promover la práctica clínica basada en la evidencia.

EN ESTE NÚMERO:

Revisión y actualización para el tratamiento de la Onicomycosis

Revisión y actualización para el tratamiento de la Onicomycosis

I. RECOMENDACIONES

La onicomycosis es una afección de las uñas causada por hongos, con una prevalencia en España de, al menos, un 2,8%, y no supone riesgo para la vida.

Se identifican 5 tipos de pacientes susceptibles de tratamiento farmacológico (pacientes diana) que pueden obtener más beneficios que riesgos e inconvenientes con los medicamentos por vía tópica u oral: 1) pacientes con historia de celulitis (erisipela) en la extremidad inferior con onicomycosis en los pies; 2) diabéticos con onicomycosis en los pies y factores de riesgo como celulitis (erisipela), insuficiencia venosa y edema; 3) pacientes que experimentan dolor, molestias con el calzado o cogen los objetos con dificultad; 4) pacientes que solicitan tratamiento por vergüenza social o razones cosméticas de imagen; y 5) pacientes que por su trabajo pueden infectar a terceros en masa.

1) El tratamiento en los pacientes diana debe instaurarse después de la confirmación micológica, al menos por microscopía directa con KOH al 20%.

2) Los dermatofitos son los agentes causantes más comunes.

3) El cultivo de levaduras y mohos no dermatofitos debe ser interpretado con cuidado en cada caso individual. En la mayoría las levaduras suelen ser una infección secundaria y los mohos suelen ser saprofitos en uñas previamente dañadas.

4) El tratamiento tópico es inferior al sistémico, pero puede usarse en onicomycosis distal subungueal.

5) Para terapia oral contra dermatofitos, la terbinafina es superior a itraconazol y fluconazol in vitro e in vivo, por lo que es el tratamiento oral de elección, quedando el itraconazol como la siguiente mejor alternativa oral, que es superior al fluconazol. Para estos hongos, el régimen intermitente de terbinafina oral 250 mg/día, 4 semanas sí, 4 no y 4 sí [Ti-12:4sí-4no-4sí], no es inferior a la que hoy se considera terapia estándar: régimen continuo de terbinafina oral 250 mg/día, 12 semanas [Tc-12].

5) Para terapia oral contra levaduras y mohos no dermatofitos, puede ser más eficaz el itraconazol que la terbinafina, quedando ésta como segunda elección.

6) En caso de fracaso puede eliminarse la uña con urea al 40% o con cirugía en combinación con medicación en el período de recrecimiento.

II. INTRODUCCIÓN

La onicomycosis es una afección (enfermedad) infecto-contagiosa de las uñas de manos y pies causada por hongos dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos. La implicación de los mohos dermatofitos es muy difícil de establecer, pues en su casi totalidad son saprofitos o contaminantes. En el caso de las levaduras, en muchas ocasiones no son los agentes causales, sino que son infecciones secundarias y en algunas otras son contaminantes en los cultivos

Los investigadores emplean tres distintos conceptos de cura: a) la cura micológica, que se define como un resultado negativo de hongos en microscopía directa con KOH y en cultivo; b) la cura clínica, como apariencia normal de la uña en el 100% de su área; y c) la cura completa, como cura micológica más la clínica (1). La cura micológica en las uñas de los pies no puede evidenciarse antes de los 12 meses de

iniciado el tratamiento, y la cura clínica hasta los 18 meses (2), pues viene determinada por la velocidad de crecimiento de las uñas de los pies (1/10° mm por día en el adulto). Respecto a los adultos, en los niños esa velocidad es el doble y en los ancianos es más lenta, y aún más si hay trastornos de la circulación. Las uñas de las manos crecen en todos los grupos aproximadamente al doble de velocidad que en los pies (3).

III. PREVALENCIA.

Varios estudios en países del Primer Mundo han calculado prevalencias de onicomycosis en sus respectivas poblaciones generales, que oscilan desde el 1,6% (4) al 13,8% (5). Tales diferencias se deben, aparte de la zona geográfica y costumbres sociales, a que no coinciden exactamente en su metodología.

En España, un estudio realizado en el año 2000 (6), sobre 1.000 personas extraídas de tres

medios distintos, para tomar muestras significativas desde 20 a 91 años, encontró en su muestra una prevalencia del 2,8% de onicomicosis (4% en hombres y 1,7% en mujeres), definida ésta como positivo al examen directo por microscopía (con KOH 20%) que posteriormente se confirma por cultivo. Ajustando su muestra a la distribución de España por edad y sexo, la prevalencia ajustada sería del 2,4%.

En un estudio, en el norte de Estados Unidos y sur de Canadá, con 1.832 acompañantes de enfermos a las consultas de los médicos, cuya limitación es que no fue aleatorio, se encontró una prevalencia del 6,2% cuando la onicomicosis se definió como positivo al microscopio con KOH, confirmado posteriormente por cultivo. Pero cuando se definió onicomicosis como positivo al microscopio o positivo al cultivo, la prevalencia fue del 13,8% (4). Un análisis por subgrupos reveló que era mayor en: a) varones; b) más edad; c) presencia de enfermedades que afectan al sistema circulatorio (diabetes, enfermedad vascular periférica e hipertensión), con un OR= 2,0 (IC 95%, 1,4-9,4); y d) presencia de uñas distróficas, con un OR= 4,1 (IC 95%, 2,8-6,1).

La frecuencia y distribución en manos y pies de los agentes causales se refleja en la **tabla 1**, resultado de su amplio estudio de muestras recogidas en el Hospital de Donostia (8).

afectaban a su calidad de vida individual y social así: a) problemas para cortarse las uñas (en un 76%), vergüenza (74%), dolor (48%), presión en las uñas (40%), molestias con el calzado (38%), dificultad para coger pequeños objetos cuando están afectadas las uñas de las manos (41%). En un período de seis meses se registraron más de 58 días de enfermedad relacionada con la onicomicosis y 468 visitas al médico (1,8 por persona) (7).

Si bien la onicomicosis no supone riesgo de muerte, preocupa a un determinado porcentaje de pacientes por motivos de imagen, y en los diabéticos y otros pacientes con trastorno vascular periférico (frecuente en población anciana), puede ser la puerta de entrada que desencadene una celulitis o una erisipela que pueden originar gangrena y comprometer el futuro de la extremidad. (8,9).

IV. DIAGNÓSTICO.

A) DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

La recogida de la muestra debe realizarse antes de comenzar el tratamiento antifúngico. Si el paciente ha recibido un tratamiento previo, se debe esperar un tiempo después de la suspensión del mismo antes de la toma de muestras: 15 días si se han utilizado cremas

sospecha clínica de invasión fúngica de la uña. Los resultados de ésta técnica varían mucho, según la formación del observador y el método utilizado en la toma de muestra (10).

Un estudio mostró que la técnica histológica de cortes de uñas, utilizando la tinción PAS (Per-yodic Acid-Schiff), tiene una sensibilidad para la detección de hongos (98,8%), seguida por KOH 20% con clorazol (94,3%) y KOH 20% simple (90,9%), mientras que el cultivo en DTM (Dermatophyte Test Medium) es el menos sensible (57,3%). En cuanto a su coste-efectividad, ese mismo estudio mostró que el KOH 20% simple fue el más coste-efectivo (por el que Medicare reembolsaba 23 dólares en 2003) y la tinción PAS la menos coste-efectiva (86 dólares) (11).

B) DIAGNOSTICO EN ATENCIÓN ESPECIALIZADA, SI NO PUEDE RESOLVERSE EN ATENCIÓN PRIMARIA

Con fines de investigación, la alta sensibilidad de la técnica histológica por expertos es la más fiable para distinguir onicomicosis verdaderas de las aparentes, pues hay muchas causas de onicodistrofia, tales como trauma crónico, cambios relacionados con la edad, infección por pseudomonas, psoriasis, onicocriptosis, atrofia ungueal, traquioniquia y liquen plano en las uñas, que son frecuentemente diagnosticadas como onicomicosis. En este sentido, en un estudio se analizaron histológicamente 990 muestras de uñas distróficas con apariencia clínica de onicomicosis. Mediante la técnicas histológicas (tinción PAS y tinción de plata), se confirmaron onicomicosis en 606 muestras (61%). Un adicional análisis por subgrupos reveló que este porcentaje era del 82% en jóvenes con menos de 20 años y mayor del 88% en diabéticos con más de 71 años (12).

Estos datos se confirman por otro estudio llevado a cabo en el norte de USA en 1997 sobre 688 muestras de uñas distróficas. Tras un examen histológico con la tinción PAS, el 65% resultó ser onicomicosis y el 35% no. Con estos resultados los investigadores continuaron con un estudio de coste-efectividad, para lo que tomaron en cuenta los costes de la terbinafina oral, de la analítica de sangre indicada para esta medicación, los efectos adversos de la medicación y los de la extracción y recogida de muestras para identificación del hongo. Puestas en relación estas variables, en esas circunstancias, concluyeron que era más coste-efectivo el screening previo antes de instaurar la medicación, además de evitar riesgos e inconvenientes al 35% de pacientes erróneamente diagnosticados de onicomicosis (13).

Tabla 1 : Etiología de las onicomicosis de muestras recogidas en el Servicio de Microbiología del Hospital Donostia, 2006-2007 (7)

Localización (n°)	Tipo de hongo (n°)	Microorganismo	N°	%	
Pie (232)	Dermatofitos (216*)	Tricophyton rubrum	153	65,90%	
		Tricophyton mentagrophytes	62	26,70%	
		Epidermophyton floccosum	3	1,30%	
	Mohos no dermatofitos (16)	Scopulariopsis brevicaulis	8	3,40%	
		Fusarium spp.	5	2,20%	
		Aspergillus versicolor	1	0,40%	
		Scedosporium apiospermum	1	0,40%	
	Mucor sp.	1	0,40%		
	Mano (82)	Levaduras (67**)	Candida parapsilosis	50	61%
			Candida albicans	34	41,50%
Candida tropicalis			2	2,40%	
Dermatofitos (13)		Tricophyton rubrum	11	13,40%	
		Tricophyton mentagrophytes	2	2,40%	
Mohos no dermatofitos (2)		Scopulariopsis brevicaulis	1	1,20%	
		Mucor sp.	1	1,20%	

* 2 cultivos mixtos (T. rubrum + T. mentagrophytes y T. rubrum + E. floccosum)

** 19 cultivos mixtos (18 C. albicans + C. parapsilosis y 1 C. parapsilosis + C. tropicalis)

III. IMPORTANCIA PARA LOS PACIENTES Y PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.

En un estudio se encuestó por teléfono a 258 pacientes con onicomicosis para responder un cuestionario estandarizado de calidad de vida. Sus onicomicosis

antifúngicas, 1 mes para las lacas y de 1-3 meses para los antifúngicos sistémicos (1 mes para la griseofulvina y 3 para la terbinafina) (8).

La visualización de la muestra por **Microscopía directa con KOH (del 20-30% en agua destilada) es la manera más rápida y sencilla de confirmar la**

V. CUÁL ES LA MEJOR EVIDENCIA DISPONIBLE ACTUAL DEL TRATAMIENTO (TÓPICO Y SISTÉMICO).

A) TRATAMIENTO TÓPICO.

Una revisión Cochrane se publicó en 2008 con resultados sobre la efectividad de los tratamientos tópicos en onicomicosis confirmada. Cumplieron los criterios únicamente 6 ensayos clínicos, los cuales proporcionaron pruebas acerca de que la ciclopiroxolamina tópica presenta bajas tasas de curación (tasas de fracaso del tratamiento del 61% frente al 64% con placebo, tras 48 semanas) y que la amorolfina puede ser considerablemente más efectiva pero que, no siendo la evidencia de buena calidad, se requiere una investigación posterior para verificarlo (14).

La monoterapia tópica con amorolfina al 5% en laca es efectiva en casos leves de onicomicosis de adultos sin afectación de la matriz, y en niños, quienes tienen la uña delgada y con un rápido crecimiento. La monoterapia tópica también se viene usando como profiláctica, aplicada una o dos veces al mes, para personas con tendencia a recaer (15), si bien sin demostración experimental.

B) TRATAMIENTO ORAL.

Un metaanálisis (2) mostró mayor eficacia en onicomicosis de terbinafina frente a griseofulvina en 24 semanas con un RR 1,31 (IC 95%, 1,10-1,56), pero este resultado es intrascendente clínicamente porque 24 semanas de seguimiento no permiten evidenciar ni curación microbiológica ni clínica.

Un metaanálisis mostró **en dermatofitosis la superioridad del régimen de terbinafina continua (250 mg/día, 3 meses) frente a itraconazol continuo (200 mg/día, 3 meses)**, RAR 23% (IC 95%, 15% a 32%), **NNT 5 (IC 95%, 4-8)**, pero los resultados sólo pueden interpretarse como posible cura micológica, **porque el seguimiento fue sólo de 11 meses** (16).

En un ensayo clínico (LION) aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, en pacientes de 18 a 75 años, con diagnóstico confirmado de onicomicosis por microscopía (con KOH) y cultivo, se comparó la eficacia (cura micológica, cura clínica y cura total) y la tolerabilidad a las **72 semanas** de: a) un régimen continuo con terbinafina oral 250 mg/día 12 semanas (Tc-12); b) otro igual, pero 16 semanas (Tc-16); c) un régimen intermitente con itraconazol oral 200 mg/12 horas, 1 semana al mes durante 3 meses (Ii-3); y d) otro igual, pero durante 4 meses (Ii-4).

Todas las comparaciones (T-12 vs Ii-3, T-12 vs Ii-4, T-16 vs Ii-3, y T-16 vs Ii-4)

fueron estadísticamente a favor de los regímenes de terbinafina continua respecto a los de itraconazol intermitente. También mostró que **no había diferencias significativas entre los dos regímenes de terbinafina continua (Tc-12 vs Tc-16)** ni tampoco las había entre los dos regímenes de itraconazol intermitente (Ii-3 vs Ii-4), **tabla 2** (17).

608 pacientes con onicomicosis por dermatofitos confirmada y al menos un 25% de afectación distal subungueal, de no inferioridad en cura micológica, cura clínica y cura completa de los 10 dedos, a los 18 meses, comparando el régimen continuo de terbinafina oral 250 mg/día, 3 meses, con un régimen intermitente de terbinafina oral 500 mg/día 1 semana sí y 3

Tabla 2: Porcentajes de cura micológica, cura clínica y cura completa (17).

A los 18 meses de seguimiento				
	Tc -12 (n=124)	Tc -16 (n=120)	Ii -3 (n=126)	Ii -4 (n=126)
	%	%	%	%
Cura micológica	75,7%	80,8%	38,3%	49,1%
Cura clínica	53,6%	60,2%	31,8%	32,1%
Cura completa	45,8%	55,1%	23,4%	25,9%

Una extensión del estudio LION se llevó a cabo por el grupo de Islandia, que continuó el seguimiento de los 151 pacientes islandeses hasta completar los 5 años. Y como no había diferencia significativa entre los dos grupos de terbinafina continua, así como entre los dos de itraconazol intermitente, con el objetivo de aumentar la potencia estadística, los investigadores decidieron juntar para el seguimiento a todos los pacientes de terbinafina en el mismo grupo "T" y a todos los de itraconazol en el mismo grupo "I" para conocer: a) cuánto se mantenía la eficacia tras 5 años; b) cuántas recaídas se producirían en ese período de entre los "curados" a los 18 meses; y c) si para las recaídas sería eficaz un segundo régimen con terbinafina 12 semanas. Los resultados se muestran en la tabla 3 (1).

no, durante 3 meses.. El resultado fue 70,7% vs 58,7% para cura micológica, 44,6% vs 29,3% para cura clínica, y 40,5% vs 28% para cura completa de los 10 dedos. El régimen continuo de terbinafina (Tc-12) fue significativamente más eficaz que ese intermitente estudiado, por lo que queda abierta la posibilidad de investigar experimentalmente con otro régimen intermitente (18).

Y con una segunda intención de buscar para la onicomicosis por dermatofitos otro régimen intermitente de terbinafina que igualara en eficacia al continuo estándar de terbinafina (Tc-12), en 2009 se publicaron los resultados de un estudio para comparar la cura micológica (microscopía y cultivo) y cura efectiva (cura micológica y <= 10% del área de la uña afectada), a los 18 meses, entre: a) régimen intermitente de terbinafina oral 250 mg/día, 4 semanas sí,

Tabla 3: Porcentajes de cura micológica, cura clínica y cura completa. Extensión estudio LION y ampliación de su seguimiento en el grupo de Islandia hasta los 5 años sin volver a tomar el medicamento (1)

A los 18 meses de seguimiento		
	Tratados originariamente con Terbinafina (n = 74)	Tratados originariamente con Itraconazol (n = 77)
	n° (%)	n° (%)
Cura micológica	58 (78%)	35 (46%)
Cura clínica	39 (53%)	29 (38%)
Cura completa	37 (50%)	23 (30%)
A LOS 5 AÑOS (MEDIANA DE SEGUIMIENTO 4,5 AÑOS)		
	Tratados originariamente con Terbinafina (n = 74)	Tratados originariamente con Itraconazol (n = 77)
	n° (%)	n° (%)
Cura micológica	34 (46%)	10 (13%)
Cura clínica	31 (42%)	14 (18%)
Cura completa	26 (35%)	11 (14%)

A la búsqueda de un régimen de terbinafina oral más cómodo, seguro y coste-efectivo que el estándar de 250 mg/día 12 semanas, se hizo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, sobre

4 no y 4 sí [Ti-12: 4sí-4no-4sí]; b) régimen continuo de terbinafina oral 250 mg/día, 12 semanas [Tc-12]; y c) régimen intermitente de itraconazol oral 200 mg/12 horas, 1 semana al mes durante 3 meses [Ii-

3]. Para ello se acudió a un método indirecto, utilizando los datos de dos ensayos aleatorizados con igual protocolo, uno que estudiaba al primer régimen y el otro los dos últimos.

Los resultados de la cura micológica fueron: 36 de 43 (83,7%) para [Ti-12: 4-0-4], 25 de 32 (78,1%) para [Tc-12], y 17 de 30 (56,7%) para [Ii-3]. Los resultados de la cura efectiva fueron: 34 de 43 (79,1%), 21 de 32 (65,6%), y 11 de 30 (36,7%), respectivamente, destacando dos conclusiones: 1) **que los dos regímenes de terbinafina son estadísticamente superiores al de itraconazol**; y b) que, mediante análisis Chi cuadrado, **este régimen intermitente de terbinafina oral 250 mg/día, 4 semanas sí, 4 no y 4 sí [Ti-12: 4sí-4no-4sí], no difiere estadísticamente en eficacia respecto al estándar de terbinafina continuo [Tc-12]** (19).

C) TRATAMIENTO ORAL EN DIABÉTICOS.

En 2006 se publicó un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, multicéntrico, sobre 70 diabéticos con 60,7 años de media (11 con dieta, 49 con antidiabéticos orales y 11 con insulina), confirmados de dermatofitosis distal, lateral subungueal, para comparar la cura micológica (a las 48 semanas) y la cura clínica (a las 72 semanas) entre el régimen oral Tc-12 frente al régimen oral Ii-3. Los resultados para la **cura micológica a las 48 semanas**, fueron 76,7% para Tc-12 vs 88,2% para Ii-3. Los **de cura clínica a las 72 semanas** fueron 69,2% para Tc-12 vs 68,4 para Ii-3 (sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos) (20).

D) TRATAMIENTO ORAL EN NIÑOS.

La prevalencia en niños es de 0,3 al 0,44%, y es un poco más alta en síndrome de Down y en inmunodeprimidos. La evidencia en niños está limitada a pequeños ensayos de medicación tópica (ciclopirox y amorolfina en laca, y bifonazol con y sin urea en pomada), con curación micológica en algunos casos de onicomiosis leve o moderada. Los casos recalcitrantes y los de severa onicomiosis, han sido estudiados con muestras muy pequeñas con terbinafina oral e itraconazol oral, que informan de curación micológica en un 78% de los casos, después de pautas individualizadas (por el peso) de 12 semanas en régimen continuo o intermitente (1 semana sí y 3 no), sin informes de efectos adversos graves, excepto un caso de agranulocitosis (cero neutrófilos y cero cayados) que fue reversible al abandonar el tratamiento. La vigilancia, especialmente las enzimas hepáticas, debe ser al menos igual que en

los adultos y ha de tenerse en cuenta la inhibición de la CYP2D6 por terbinafina, de las CYP3A4 con itraconazol, y CYP2C9 y CYP3A4 con fluconazol (21).

Dado que el tratamiento con terbinafina e itraconazol para niños no está autorizado en las indicaciones incluidas en sus respectivas fichas técnicas, la actual legislación española obligaría a la utilización por la solicitud de protocolo por la vía medicamentos en situaciones especiales (*off-label*).

E) TRATAMIENTO TÓPICO Y ORAL COMBINADOS.

Las dermatofitosis que afectan a la matriz ungueal son más resistentes al tratamiento oral estándar. Un ensayo aleatorizado abierto, de 147 pacientes con dermatofitosis en la matriz, comparó la cura micológica y **cura clínica a los 18 meses** de tres tipos de tratamiento: a) asociación de terbinafina 250 mg/día, 6

250 mg/día, 12 semanas, RR 1,93 (IC 95%, 1,29-2,89) (22).

La combinación de amorolfina con itraconazol se evaluó en un ensayo abierto a los 6 meses, con lo que sus resultados no son trascendentes para la clínica (23).

F) CUANDO SON LEVADURAS O MOHOS NO DERMATOFITOS.

La terbinafina y el itraconazol son eficaces contra levaduras y mohos, pero hay muy poca evidencia, y de baja calidad, de comparación entre ambos. Una de las pocas proviene de un estudio observacional con 15 pacientes, que mostró **una mayor respuesta del itraconazol contra varios mohos no dermatofitos que terbinafina** (24). **También parece ser más efectivo para levaduras itraconazol que terbinafina**, usados ambos medicamentos en las mismas pautas que las utilizadas para la onicomiosis por dermatofitos (25).

Tabla 4: Eventos adversos definitivamente, probablemente o posiblemente relacionados con la medicación de estudio (17).

	Tc-12 (n=55)	Tc-16 (n=61)	Ii-3 (n=60)	Ii-4 (n=60)
Dolor de cabeza	0	7	4	3
Molestias en la piel	2	2	2	2
Trastornos visuales	0	0	0	1
Trastornos en el gusto	2	3	2	1
Tromboflebitis	1	0	0	0
Trastornos en hematíes	0	1	0	0
Eventos hepáticos y biliares	1	0	0	3
Trastornos gastrointestinales	15	17	20	10
Otros eventos	16	8	7	10
Total eventos adversos	37	38	35	30

semanas, más laca tópica de amorolfina 5%, 15 meses [Tc-6 + Atóp]; b) asociación de terbinafina 250 mg/día, 12 semanas, más laca tópica de amorolfina 5%, 15 meses [Tc-12 + Atóp], c) únicamente terbinafina 250 mg/día, 12 semanas [Tc-12]. El resultado fue de cura micológica y clínica de 22 de 50 pacientes (40%) para [Tc-6 + Atóp], 34 de 47 (72,3%) para [Tc-12 + Atóp] y 18 de 48 (37,5%) para [Tc-12], lo que sugiere que **para dermatofitosis severas con afectación de la matriz terbinafina 250 mg/día, 12 semanas asociada a amorolfina tópica es más eficaz que únicamente terbinafina**

H) ALTERNATIVAS ANTE EL FRACASO FARMACOTERAPÉUTICO

La avulsión química, con pomada de urea al 40%, con o sin bifonazol al 1%, en parche oclusivo, de 1 a 3 semanas (2), o la quirúrgica, están indicadas en caso de fracaso farmacoterapéutico, únicamente si los beneficios para el paciente individual superan a los riesgos e inconvenientes. Generalmente sólo es utilizada para tratar la infección de una uña aislada, o en los casos en los que el dermatofitoma (colección solidificada de dermatofitos) que se forma entre el lecho y la cara interna de la uña impide la difusión de los antifúngicos orales (25).

Tabla 5: Antidiabéticos orales y antifúngicos orales y las isoenzimas Citocromo P450 asociadas con sus metabolismos que pueden causar interacción clínica (20).

Antidiabéticos		Isoenzima de la Citocromo P450
Clorpropamida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Gliclazida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Glimepirida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Glipizida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Glibenclamida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Tolbutamida	Sulfonilurea	CYP 2C9
Metformina	Biguanida	
Nateglinida	Meglitinida	CYP 2C9; 3A4
Repaglinida	Meglitinida	CYP 2C8; 3A4
Pioglitazona	Tiazolidinildiona	CYP 2C8; 3A4
Rosiglitazona	Tiazolidinildiona	CYP 2C8; 2C9
Antifúngicos		
Itraconazol	Azólico	CYP 3A4
Ketoconazol	Azólico	CYP 3A4
Fluconazol	Azólico	CYP 2C9; 3A4
Terbinafina	Alilaminas	CYP 2D6

VI. SEGURIDAD BASADA EN LA MEJOR EVIDENCIA DISPONIBLE.

En el ensayo clínico LION, que comparó los regímenes continuos [Tc-12] y [Tc-16], con los regímenes intermitentes [Ii-3] e [Ii-4], **ambos principios activos fueron bien tolerados**, sin diferencias estadísticamente

significativas en los eventos adversos informados por 236 pacientes, *tabla 4* (17).

Las interacciones que puede haber clínicamente significativas entre antifúngicos y antidiabéticos de sus metabolismos por las isoenzimas de la Citocromo P-450 se reflejan en la *tabla 5* (20).

En 2007 se publicó un metaanálisis (26) con 77 ensayos clínicos aleatorizados controlados (6.640 sujetos, mayores de 18 años) y 45 ensayos clínicos no aleatorizados (13.360 sujetos), para determinar la seguridad de los antifúngicos orales en la dermatofitosis epidérmica y en la onicomiosis. Para ello se midió la incidencia de pacientes que: a) abandonaron la medicación del ensayo a causa de efectos adversos; b) desarrollaron elevación de las transaminasas séricas y abandonaron la medicación; y c)

Tabla 6: Abandono del tratamiento por efectos adversos recogidos en Ensayos Clínicos Aleatorizados (de onicomiosis en el 63% de los brazos y 37% de dermatofitosis cutánea) (26).

Medicamento	Dosis	% (IC 95%) Abandono del tratamiento por efectos adversos
Régimen continuo		
Terbinafina	250 mg/ día	3,44% (IC 95%, 2,28%-4,61%)
Itraconazol	200 mg/ día	4,21% (IC 95%, 2,33%-6,09%)
Itraconazol	100 mg/ día	1,96% (IC 95%, 0,35%-3,57%)
Régimen intermitente		
Terbinafina	500 mg/día, 1 semana sí y 3 no	2,09% (IC 95%, 0%-4,42%)
Itraconazol	400 mg/día, 1 semana sí y 3 no	2,58% (IC 95%, 1,15%-4,01%)
Fluconazol	150 mg/semana	1,98% (95% CI, 0,05%-3,92%)
Fluconazol	300-450 mg/semana	5,76% (IC 95%, 2,42%-9,10%)

desarrollaron elevación de las transaminasas séricas pero continuaron con la medicación.

El % de abandonos de la medicación por efectos adversos se muestra en la *tabla 6*. El % de abandono de medicación por elevación de las enzimas hepáticas osciló entre el 0,11% del itraconazol continuo 100 mg/día y 1,22% del fluconazol

continuo 50 mg/día (dermatofitosis cutánea). El riesgo de elevación de transaminasas que no requirió abandono de la medicación fue del 1,5% para las terapias continuas y del 1% para las intermitentes.

Una limitación del estudio es que no indica la duración del tratamiento; sin embargo, tras un análisis estratificado de

Tabla 7: Dosificación comúnmente usada por vía oral (25).

En adultos			
Terbinafina	Pauta continua	Pauta intermitente	
Uñas manos	[Tc-6]: 250 mg/día, 6 semanas [Coste Tto. con genéricos: 78 euros]		
Uñas pies	[Tc-12]: 250 mg/día, 12 semanas [Coste Tto. con genéricos: 118 euros]	Ti-12: 4sí-4no-4sí: 250 mg/día, 4 semanas sí, 4 no y 4 sí (19) [Coste tratamiento con genéricos: 79 euros]	
Itraconazol	Pauta continua	Pauta intermitente	
Uñas manos	200 mg/día, durante 6 semanas	[Ii-2]: 200 mg/12 horas, 1 semana al mes durante 2 meses [Coste tratamiento con genéricos: 72 euros]	
Uñas pies	200 mg/día, durante 12 semanas	[Ii-3]: 200 mg/12 horas, 1 semana al mes durante 3 meses [Coste tratamiento con genéricos: 120 euros]	
En pediatría			
Fluconazol	Pauta continua	Pauta intermitente	
Uñas manos	Una dosis de 3 a 6 mg/Kg por semana, durante 12 a 16 semanas		
Uñas pies	Una dosis de 3 a 6 mg/Kg por semana, durante 18 a 26 semanas		
Itraconazol (off label)	Pauta continua	Pauta intermitente	Titulación de cada dosis pediátrica por peso
Uñas manos		Dosis titulada de Itraconazol/día, 1 semana al mes durante 2 meses	a) menos de 20 Kg: 5 mg/Kg/día; b) de 20 a 40 Kg: 100 mg/día; c) de 40 a 50 Kg: 200 mg/día; d) más de 50 Kg: 200 mg/12 horas.
Uñas pies		Dosis titulada de Itraconazol/día, 1 semana al mes durante 3 meses	
Terbinafina (off label)	Pauta continua	Pauta intermitente	Titulación de cada dosis pediátrica por peso
Uñas manos	Dosis titulada de terbinafina/día, 6 semanas		a) de 10 a 20 ;g: 62,5 mg/día; b) de 20 a 40 Kg: 125 mg/día; c) más de 40 Kg: 250 mg/día
Uñas pies	Dosis titulada de terbinafina/día, 12 semanas		

“corta duración” (dermatofitosis cutánea) frente a “larga duración” (onicomicosis), no se encontró asociación entre más “efectos adversos hepáticos” y “más larga duración”, lo cual podría deberse a que el daño hepático se asocia más a la idiosincrasia del paciente que a la duración del tratamiento, aunque esta hipótesis únicamente podrá resolverse en estudios específicamente diseñados para responder a esta pregunta.

E) Medicamentos disponibles en España (utilización ficha técnica, posible utilización off label, visado).

Por vía tópica, para adultos: amorolfina, ciclopirox, bifonazol y clotrimazol (sólo paroniquia). En pediatría únicamente está autorizado el bifonazol tópico para uñas.

IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sigurgeirsson B et al. Long-term Effectiveness of Treatment With Terbinafine vs Itraconazole in Onychomycosis, A 5-Year Blinded Prospective Follow-up Study. *Arch Dermatol.* 2002;138:353-7.
2. Haugh M et al. Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Dermatol* 2002;147(1):118-21.
3. Mycoses unguéales. Les reconnoitre et les traiter à bon escient. *Rev Prescr* 2008;28(293):205-11.
4. Saiss G et al. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology* 1995;132:758-61
5. Ghannoum MA et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):641-8.
6. Perea S, Ramos MJ, Garau M et al. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000;38:3226-30.
7. Drake LA, Scher RK, Smith EB, et al. Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:702-704.
8. Larruskain J et al. Onychomycosis: diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;32(3):83-92.
9. Roberts DT et al. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;148(3):402-10.
10. Crespo Erchiga V et al. Micosis Ungueales. En: Delgado Florencio V (editor). *Atlas de Micología Cutánea.* Tomo I. Madrid: Loki & Dimas. 2006. p.: 45.
11. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging*, 2007; 24(4): 293-302.
12. Cabral A, et al. Unequivocal morphological diagnosis of fungi in morphologically abnormal nails. *Histopathology.* 2006 Jun;48(7):862-7.
13. Mehregan DR, Gee SL. The cost effectiveness of testing for onychomycosis versus empiric treatment of onychodystrophies with oral antifungal agents. *Cutis* 1999;64:407-10.
14. Crawford F, Hollis S. Tratamientos tópicos para las infecciones micóticas de la piel y de las uñas del pie (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Olafsson JH et al. Combination therapy for onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149(s65):15-8.
16. Crawford F et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol* 2002; 138(6): 811-6.
17. Sigurgeirsson B et al. L.I.ON. Study: efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Lamisil vs. Itraconazole in Onychomycosis.* *Br J Dermatol.* 1999;141 Suppl 56:5-14.
18. Warshaw EM et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):578-84.
19. Gupta AK et al. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3):256-62.
20. Gupta AK et al. Pulse itraconazole vs. continuous terbinafine for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in patients with diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1188-93.
21. Gupta AK et al. Onychomycosis in children: a brief overview with treatment strategies. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(1): 74-9.
22. Baran R. Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br J Dermatol* 2001; 145 (Suppl. 60): 15-9.
23. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 2003; 149(65): 15-18.
24. Gupta AK et al. Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(3):206-10.
25. Goldstein AO et al. Onychomycosis. Disponible en URL:<http://www.uptodate.com/home/index.html> [consultado el 21-07-2009].
26. Chang CH et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(9): 791-8.



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

oficinamedicamento@ses.juntaextremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.

Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres

Tfno: 927 256 222 (centralita)

<http://evalmedicamento.blogspot.com>