

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOGÍA

**TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS CON ITRACONAZOL Y
TERBINAFINA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Curso académico 2018/2019

JENNIFER GARCÍA MARIÑO

Director(es): DRA. LUCÍA NÚÑEZ FERNÁNDEZ

Tabla de contenido

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO.....	12
4. METODOLOGÍA.....	12
4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	12
4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	13
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
4.2.1. PUBMED.....	13
4.2.2. SCOPUS.....	14
4.2.3. WEB OF SCIENCE.....	14
5. RESULTADOS.....	17
5.1. ESTUDIOS DE EFICACIA DE LA TERBINAFINA Y EL ITRACONAZOL.....	17
5.1.1. EFICACIA DE LA TERBINAFINA Y EL ITRACONAZOL EN LA POBLACIÓN ANCIANA.....	20
5.1.2. EFICACIA DE LA TERBINAFINA Y EL ITRACONAZOL EN LA POBLACIÓN CON PSORIASIS.....	20
5.1.3. EFICACIA DE LA TERBINAFINA Y EL ITRACONAZOL EN LA POBLACIÓN CON DIABETES.....	21
5.2. COMBINACIÓN DE LA TERBINAFINA CON OTRAS TERAPIAS.....	22
5.3. INTERACCIONES DE LA TERBINAFINA Y EL ITRACONAZOL CON EL TRAMADOL.....	23
6. DISCUSIÓN.....	23
7. CONCLUSIONES.....	26
8. ACRÓNIMOS.....	28
9. AGRADECIMIENTOS.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA.....	29
11. ANEXOS.....	32

Tutora de este trabajo de fin de grado:

Dra. Lucía Núñez Fernández

Dpto. Ciencias de la Salud

Facultad de Enfermería y Podología

**TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS CON ITRACONAZOL Y TERBINAFINA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**TRATAMENTO DA ONICOMICOSE CON ITRACONAZOL E TERBINAFINA. REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

**TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS WITH ITRACONAZOLE AND TERBINAFFINE.
SYSTEMATIC REVIEW.**

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es la enfermedad más común en las uñas y representa el 30% de las micosis cutáneas. En la actualidad, los antifúngicos más utilizados para el tratamiento de la onicomicosis son los orales, aunque no se conoce cuál es la mejor alternativa terapéutica.

OBJETIVO

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es conocer la eficacia de la terbinafina y el itraconazol para el tratamiento de la onicomicosis.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las principales bases de datos científicas (Pubmed, Scopus y Web of Science). Se incluyeron los artículos científicos en los que se trataba la eficacia del itraconazol y de la terbinafina, desde el año 2009 hasta el 2019.

RESULTADOS

Los resultados de los estudios consultados indicaron que la terapia con terbinafina (76,6%) es más eficaz que el itraconazol (62,8%). De la misma manera, en subpoblaciones con patologías como la psoriasis y la diabetes, se mostró también mayor eficacia de la terbinafina. Aunque hay que destacar, que en sujetos de edad avanzada no existía diferencia significativa entre ambos fármacos. Además, la terapia continua con terbinafina fue más eficaz con respecto a la intermitente.

CONCLUSIÓN

La terbinafina es más eficaz que el itraconazol para el tratamiento de la onicomicosis, tanto en la población general como en pacientes con psoriasis y con diabetes. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, no existen diferencias significativas entre la terbinafina y el itraconazol. A pesar de esto, se requieren más estudios científicos con una muestra de sujetos mayor para poder establecer diferencias notables de eficacia entre la terbinafina y el itraconazol.

1. RESUMO ESTRUTURADO

INTRODUCCIÓN

A onicomicose é a enfermidade máis común nas unllas e que representa o 30% das micoses cutáneas. Na actualidade, os antifúnxicos máis utilizados para o tratamento da onicomicose son os orais, aínda que non se coñece cal é a mellor alternativa terapéutica.

OBXECTIVO

O obxectivo da presente revisión bibliográfica é coñecer a eficacia da terbinafina e o itraconazol para o tratamento de onicomicose.

METODOLOXÍA

A busca bibliográfica realizouse nas principais bases de datos científicas (Pubmed, Scopus e Web of Science). Incluíronse os artigos científicos nos que se trataba a eficacia do itraconazol e da terbinafina, dende o ano 2009 ata o 2019.

RESULTADOS

Os resultados dos estudos consultados indicaron que a terapia con terbinafina (76,6%) é máis eficaz que o itraconazol (62,8%) na maioría de suxeitos de diferentes idades. Da mesma maneira, en subpoboacións con patoloxías como a psoríase e a diabetes, mostrouse tamén maior eficacia da terbinafina. Aínda que hai que destacar, que en suxeitos de idade avanzada non existía diferenza significativa entre ambos fármacos. Ademais, a terapia continua con terbinafina foi máis eficaz e segura con respecto á intermitente.

CONCLUSIÓN

A terbinafina é máis eficaz que o itraconazol para o tratamento da onicomicose, tanto na poboación xeral como en pacientes con psoríase e con diabetes. Sen embargo, en pacientes de idade avanzada, non existen diferenzas significativas entre a terbinafina e o itraconazol. A pesar disto, requírense máis estudos científicos cunha mostra de suxeitos maior para poder establecer diferenzas notables entre a terbinafina e o itraconazol e non diferenzas pouco significativas.

1. STRUCTURED SUMMARY

INTRODUCTION

Onychomycosis is the most common disease of the nails and it represents 30% of cutaneous mycoses. At present, the most commonly used antifungals for the treatment of onychomycosis are oral, although it is unknown which the best therapeutic alternative is.

OBJECTIVE

The objective of this bibliographical review is to know the efficacy of terbinafine and itraconazole for the treatment of onychomycosis.

METHODOLOGY

The bibliographic search was carried out in the main scientific databases (Pubmed, Scopus and Web of Science). It included scientific articles dealing with the efficacy of itraconazole and terbinafine from 2009 to 2019.

RESULTS

The results of the studies consulted indicated that terbinafine therapy (76,6%) is more effective than itraconazole (62,8%) in most cases subjects of different ages. In the same way, in subpopulations with pathologies such as psoriasis and diabetes, greater efficacy of terbinafine was also shown. Although it should be noted that in elderly subjects there was no significant difference between both drugs. In addition, continuous therapy with terbinafine was more effective and safer with respect to intermittent.

CONCLUSION

Terbinafine is more effective than itraconazole for the treatment of onychomycosis, both in the general population with psoriasis and with diabetes. However, in elderly patients, there are no significant differences between terbinafine and itraconazole. Despite this, more clinical trials in bigger cohorts are required in order to establish notable differences in efficacy between terbinafine and itraconazole.

2. INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es una de las enfermedades de la uña más comunes, causada principalmente por mohos dermatofitos, levaduras (cándida) y mohos no dermatofitos. Presenta una tasa de recurrencia de entre el 10% al 53%. Las enfermedades concomitantes y los antecedentes familiares aumentan el riesgo de reincidencia de la enfermedad en 2-3 años ⁽¹⁾. Es importante destacar que existe comorbilidad con enfermedades tales como la tinea pedis recurrente o la erisipela ⁽²⁾. A pesar de que la onicomicosis es una patología asintomática, la progresión de la enfermedad puede desencadenar diversas dificultades al caminar o al estar del pie, además de ocasionar una destrucción del lecho ungueal, matriz y/o placa. Por lo tanto, puede llegar a provocar alteraciones de la marcha y en casos más severos; dolor, malestar, incomodidad y pérdida de la destreza ⁽²⁾.

La onicomicosis representa aproximadamente el 30% de todas las infecciones micóticas cutáneas. Existen diferentes factores de riesgo que pueden predisponer la aparición de onicomicosis o bien contribuir a la severidad de la misma: la psoriasis, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular, la actividad deportiva, el envejecimiento, los traumatismos, las enfermedades inmunológicas, la predisposición genética, algunos fármacos, la mala higiene, el calzado inapropiado y el contagio ^(3, 4, 5).

La clasificación de la onicomicosis se puede realizar en función de diferentes factores. Si nos centramos en la clasificación según el agente causal, los diferentes tipos son: infección por dermatofitos, por levaduras y por mohos no dermatofitos. La onicomicosis por hongos dermatofitos está ocasionada en el 70% de los casos por *Trichophyton Rubrum* y en el 30% por *Trichophyton Mentagrophytes* ⁽⁶⁾. Esta enfermedad presenta un comienzo insidioso, afectando superficialmente a la uña desde el borde lateral o distal, con un cambio de coloración e incluso de grosor dejando depósitos de detritus (restos de queratina) en la parte inferior de la propia lámina ungueal ⁽⁶⁾. Por otro lado, la onicomicosis por levaduras, la cual está producida frecuentemente por la acción mixta de la *Candida Albicans* y *Candida parasilopsis*, viene acompañada de dolor, enrojecimiento, tumefacción, supuración por la zona de la matriz de la uña y el repliegue subungueal, afectando más a las uñas de las manos que de los pies en individuos inmunocompetentes. La onicomicosis por mohos no dermatofitos está producida por hongos saprofitos ambientales oportunistas (*Aspergillus spp* y *Fusarium spp*), afectando tanto a las uñas de las manos como de los pies ^(6, 7).

Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

La onicomicosis también se puede clasificar según la manifestación clínica en ^(6, 7):

- Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL): es la más habitual y está mayoritariamente causada por dermatofitos en las uñas de los pies, afectando al hiponiquio y bordes laterales, expandiéndose en dirección proximal.
- Onicomicosis superficial (OS): causada por *Trichophyton mentagrophytes*, afecta a la superficie ungueal apareciendo parches de color blanquecino.
- Onicomicosis proximal subungueal (OPS): penetra normalmente *Trichopyton rubrum* a través del pliegue ungueal proximal y afecta a la superficie inferior de la placa ungueal.
- Onicomicosis distrófica total (ODT): se produce una destrucción total de la uña. Cualquiera de las formas clínicas nombradas anteriormente puede dar lugar a ello.

La incidencia de infecciones por hongos en los últimos años se ha incrementado de manera importante, afectando entre el 2 y 18% de la población mundial, ya que las características de las micosis invasoras están cambiando, describiéndose nuevas especies patógenas y resistentes a los antifúngicos. En combinación con otros dermatofitos, es el *Trichophyton rubrum* el que representa aproximadamente el 90% de todas las infecciones fúngicas existentes en las uñas ⁽⁸⁾.

Es imprescindible realizar un diagnóstico clínico, micológico y diferencial para identificar si estamos ante un hongo dermatofito, no dermatofito o cándida. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de alteraciones en la forma habitual de la uña, anomalías en la adhesión de la uña (desprendimiento de la lámina ungueal, hiperqueratosis subungueal, onicolisis, onicogrifosis, leuconiquia) y cambios en la coloración de la placa ungueal (blanquecina, negruzca...) ^(8, 9). En cuanto al diagnóstico micológico, mediante el cual podemos reconocer el agente causal, se requiere de una toma de muestra de las uñas afectadas (dividiendo la muestra en dos partes) para llevar a cabo un examen microscópico mediante un cultivo y añadiendo un preparado de KOH al 20% para poder visualizar los elementos fúngicos. El diagnóstico diferencial se efectúa con patologías con síntomas y signos semejantes como dermatitis de contacto, liquen plano, síndrome de la uña amarilla, psoriasis, entre otras ⁽⁹⁾.

Los retrocesos espontáneos de la onicomicosis son raros, por lo que el tratamiento debe ser establecido en función de los datos clínicos y con la realización de una adecuada anamnesis al paciente. La elección del tratamiento de la onicomicosis para un paciente va

a depender de la presencia de enfermedades concomitantes, el tiempo de evolución de la enfermedad, las comorbilidades, los fármacos que esté tomando (interacciones farmacológicas), tratamientos anteriores para la onicomicosis, la gravedad de la enfermedad y el coste médico. Con relación a las opciones terapéuticas, se incluyen tanto agentes antifúngicos tópicos y sistémicos, desbridamiento mecánico o químico, sistemas láser, cuidados paliativos y combinaciones de estas modalidades ⁽⁹⁾.

A nivel farmacológico, las opciones aceptadas para el tratamiento de la onicomicosis implica la terapia sistémica (itraconazol, terbinafina y fluconazol) y tratamientos tópicos (eficonazol y ciclopirox) ⁽⁹⁾. El tratamiento tópico destaca por su facilidad de uso y por su buena respuesta micológica y clínica ante infecciones cutáneas y mucosas no extensas; además de la escasez de efectos secundarios tras su aplicación. Sin embargo, en la mayoría de casos, la vía sistémica puede disminuir la duración del tratamiento y aumentar la tasa de curación con respecto al tratamiento tópico. La curación clínica es más probable combinando tratamiento oral y tópico ⁽¹⁰⁾. Es importante destacar que la terbinafina y el itraconazol son los fármacos más utilizados en el tratamiento oral de la onicomicosis y en la Tabla I se recogen sus principales características. Sin embargo, la eficacia de la terbinafina y el itraconazol en el tratamiento de la onicomicosis, aun siendo los más utilizados, no está claramente determinada ^(6, 9).

Tabla I: Antifúngicos presentes en la revisión ^(12, 13)

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA	VÍA ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS
TERBINAFINA	Es una alilamina fungicida, activa frente a dermatofitos, y mucho menos frente a <i>Candida</i> y otros mohos. Presenta un metabolismo hepático y eliminación hepática y renal.	Inhibe la escualeno-epoxidasa y evita la síntesis de ergosterol en la membrana celular de los hongos.	Es capaz de unirse al 99% de las proteínas plasmáticas y de propagarse a través de la dermis y concentrarse en el extracto córneo lipófilo. Se excreta en la grasa, alcanzando concentraciones muy altas en el pelo, pieles ricas en grasa y folículos pilosos.	Oral y tópica.	Alteraciones gastrointestinales, prurito, cefalea, exantema y aumento de las transaminasas.
ITRACONAZOL	Es un triazol fungistático, con un amplio espectro incluyendo dermatofitos y levaduras (<i>Cándidas albicans</i>), además de hongos causantes de micosis profundas (<i>Histoplasma, Aspergillus...</i>).	Inhibe la síntesis de ergosteroles, afectando a la permeabilidad de la membrana de los hongos.	Presenta una buena absorción. En la piel, las uñas, las glándulas mamarias, los orgánicos genitales y en el tejido adiposo es capaz de alcanzar concentraciones elevadas del fármaco. La concentración en la piel persiste durante 2 a 4 semanas aproximadamente, después de suspender el tratamiento de 4 semanas.	Oral.	Alteraciones gastrointestinales, cefalea, exantema, prurito, fatiga, impotencia, vértigo y aumento de las transaminasas. Se ha descrito teratogenia fetal.

Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

Tal y como hemos visto, en la actualidad existen diversos tratamientos sistémicos y tópicos para tratar la onicomycosis, pero la eficacia de los mismos debe ser revisada. Sabiendo que el itraconazol y la terbinafina son los principios activos más utilizados para el tratamiento de la onicomycosis en el área de la podología (proximales, distrofias distales, afectación de al menos el 50% de la lámina ungueal y en dermatomycosis), nos planteamos la siguiente pregunta:

-¿Cuál de los dos fármacos, terbinafina o itraconazol, es más eficaz para el tratamiento de la onicomycosis?

Para responder a la cuestión planteada, el objetivo del estudio es el siguiente:

-Analizar la eficacia de la terbinafina y del itraconazol para el tratamiento de la onicomycosis.

4. METODOLOGÍA

Para responder a la pregunta y al objetivo planteado anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas con la metodología que a continuación se detalla.

4.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para seleccionar los artículos de la búsqueda bibliográfica, fueron establecidos los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

4.1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión en la selección de los artículos fueron:

- Publicaciones que aborden el tratamiento con itraconazol y terbinafina en onicomycosis.
- Estudios cuya muestra incluya población de ambos sexos independientemente de la edad o raza.
- Artículos redactados en español e inglés.
- Artículos publicados desde el año 2009 hasta la actualidad.

Tratamiento de la onicomycosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

4.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión aplicados en la búsqueda bibliográfica realizada fueron:

- Artículos de opinión o reflexión, artículos especiales o de colaboración, cartas al director, disertaciones y reseñas bibliográficas.
- Bibliografía redactada en un idioma diferente al español y al inglés.
- Publicaciones anteriores al 2009.
- Ensayos clínicos *in vitro*.
- Ensayos clínicos sobre animales y cadáveres.
- Ensayos clínicos sobre la relación coste-beneficio.
- Artículos no relacionados con la onicomicosis.

4.2. Estrategia de búsqueda

En el presente trabajo, la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las principales bases de datos científicas: Pubmed, Scopus y Web of Science.

Para optimizar la tarea de búsqueda y en consecuencia obtener unos mejores resultados, se usaron fundamentalmente dos operadores booleanos: AND y OR. Por un lado, AND concreta la labor de exploración al permitir el hallazgo de aquellos documentos que incluyan las palabras clave que más nos importan. Por otro lado, OR, a pesar de ser más restrictivo, admite que al menos una de las palabras clave que utilizamos para la búsqueda aparezca en los documentos generados por la base de datos.

4.2.1. Pubmed:

Pubmed es un sistema de acceso libre a la base de datos MEDLINE, la cual fue creada por la *Nacional Library of Medicine* del Departamento de Salud y Servicios Humanos. A través de ella se puede acceder a citas y artículos de investigación en biomedicina. La base de datos MEDLINE dispone de 4800 revistas, las cuales publican diversidad de estudios en más de 70 países de todo el mundo desde el año 1996 hasta el día de hoy (14).

Para la elaboración de este trabajo, la búsqueda fue efectuada en abril de 2019 y los términos de búsqueda fueron los siguientes:

Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

("Onychomycosis"[Mesh] OR Onychomycosis*[TITLE]) AND ("Terbinafine"[Mesh] Terbinafine[TITLE] OR "Itraconazole"[Mesh] OR Itraconazole[TITLE])".

La búsqueda fue acotada empleando los siguientes criterios:

- "Humans".
- "10 years".

Con dicha búsqueda se obtuvieron 108 resultados. Tras analizar los títulos y resúmenes de los artículos se obtuvieron 12 artículos que cumplieron los citados criterios de inclusión.

Otro término de búsqueda utilizado también para la elaboración del trabajo fue el siguiente:

("Onychomycosis"[Mesh] OR Onychomycosis*[TITLE]) AND ("Terbinafine"[Mesh] Terbinafine[TITLE] AND "Itraconazole"[Mesh] AND Itraconazole[TITLE])".

Con esta búsqueda se obtuvieron 7 resultados (empleando los criterios de "humans" y "10 years"), que tras analizar los correspondientes títulos y resúmenes de los artículos, 5 de ellos no cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos y los 2 restantes eran coincidentes con la búsqueda anterior.

4.2.2. Scopus:

Scopus es una base de datos bibliográfica iniciada en el 2004 propiedad de la empresa *Elsevier* que cuenta con aproximadamente 15600 revistas científicas vinculadas con la medicina, ciencias, tecnología, artes, humanidades y ciencias sociales ⁽¹⁴⁾.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente ("onychomycosis" AND "terbinafine" AND "itraconazole"). Con esta búsqueda se obtuvieron 42 resultados al aplicar el filtro de tipo de documento, seleccionando artículos. Tras revisar el título y resumen de los diferentes artículos, solo se seleccionó 1 artículo que coincidía con uno de los artículos seleccionados anteriormente a través de la base de datos Pubmed.

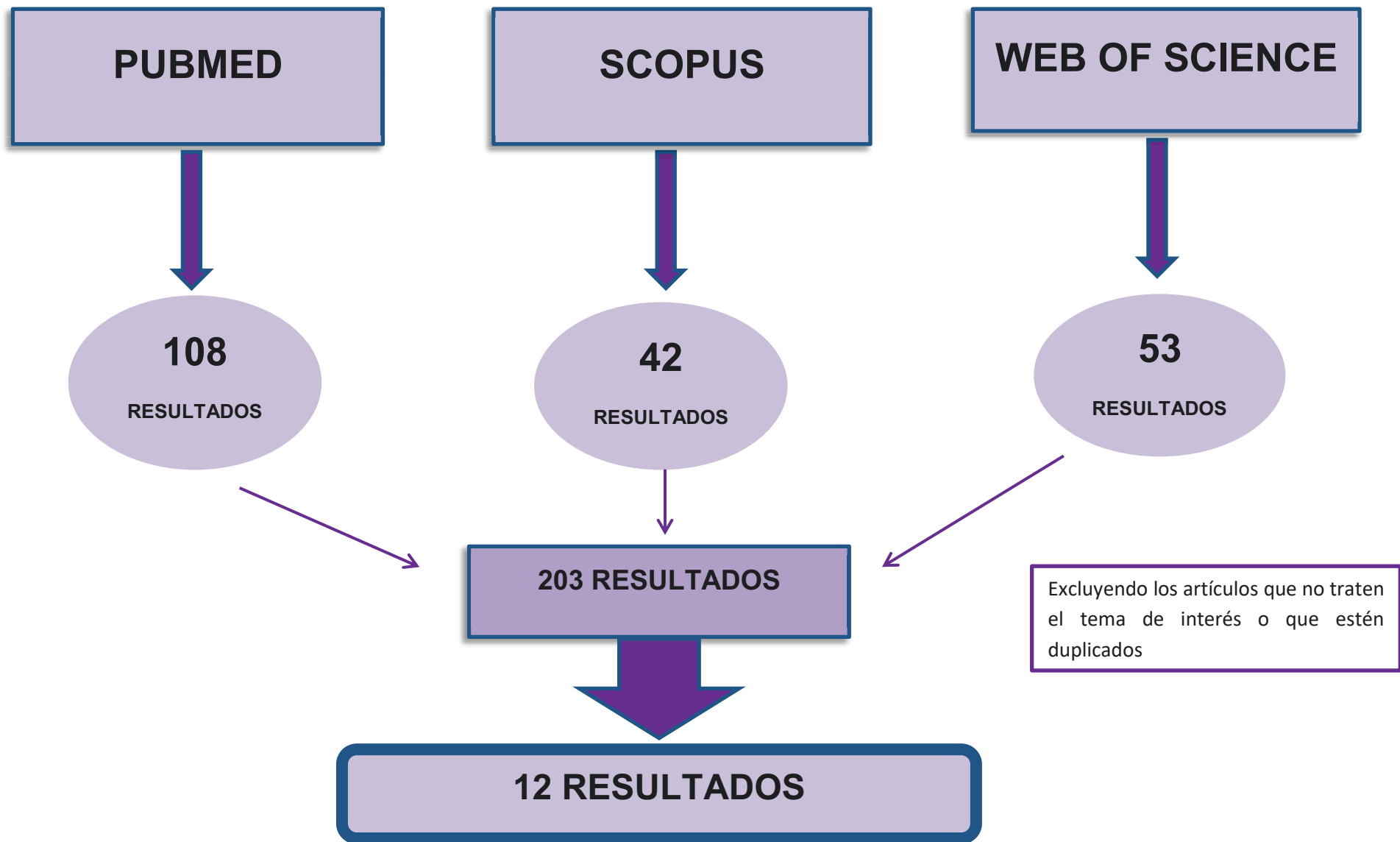
4.2.3. Web of Science:

Web of Science (WOS) es un soporte suministrado por Thomson Reuters y que está basado en la tecnología Web que reúne las referencias de las principales publicaciones científicas de diferentes disciplinas del conocimiento (tecnológico, sociológico, científico y humanístico) desde el año 1945. Desde España se puede acceder a esta base de datos a través de una licencia gestionada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) ⁽¹⁴⁾.

Mediante la estrategia de búsqueda aplicada (“onychomycosis” AND “terbinafine” AND “itraconazole”), se obtuvieron 53 resultados. Tras el cribado de los artículos que no respondían a nuestra pregunta de objeto de estudio, además de aquellos artículos repetidos en otras bases de datos, no se incluyó finalmente ningún artículo.

Por lo tanto, al llevar a cabo la búsqueda bibliográfica y aplicar los filtros indicados anteriormente (“humans” “10 years”), y tras realizar una lectura del título y resumen de cada uno de los artículos; se excluyeron todos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión, artículos repetidos y los que no guardasen relación con la pregunta de estudio. Se incluyeron un total de 12 artículos correspondientes extraídos a través de la base de datos Pubmed, donde uno de ellos era coincidente con otro obtenido a través de Scopus (Figura I). 11 de los 12 artículos seleccionados estaban publicados en revistas indexadas en el *Journal citation report* (año 2018) y la media del factor de impacto de los artículos es de 3,494 (Anexo 1).

FIGURA I: Diagrama de flujo



Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

5. RESULTADOS

En este apartado se resumen los artículos encontrados, elaborando una síntesis de los principales resultados de los diferentes estudios vinculados con el objetivo del trabajo.

5.1. Estudios de eficacia de la terbinafina y el itraconazol

En este apartado se incluyen 6 artículos de los 12 seleccionados, en los cuales se analizan la eficacia de la terbinafina y el itraconazol:

- **Cohen AD et al 2009** ⁽¹⁵⁾. Este artículo es un estudio comparativo realizado por dermatólogos, cuyo objetivo fue valorar la eficacia de la terbinafina frente al itraconazol en pacientes con onicomycosis mediante cultivo micológico y la escala analógica visual (VAS). Se incluyeron 117 pacientes con onicomycosis en las uñas de los pies, donde 74 se trataron con terbinafina (250 mg/ día durante 3 meses) y 43 con itraconazol (400 mg/día 1 semana al mes durante 3 ciclos), que fueron seguidos clínicamente durante un período medio de 20 meses.

En cuanto a los resultados, se observó una curación micológica del 70,6% en los pacientes tratados con terbinafina y del 62,8% en los pacientes tratados con itraconazol, aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se usaron medidas subjetivas para evaluar la efectividad del tratamiento, se percibió una mayor eficacia de la terbinafina en mujeres y pacientes mayores de 55 años.

-**Gupta A et al 2013** ⁽⁸⁾. Este artículo recoge los resultados de un estudio prospectivo y de seguimiento a largo plazo, en el que se investigó la eficacia de la monoterapia con itraconazol y terbinafina, además de la terapia combinada con ambos. Se incluyeron 106 sujetos, los cuales habían sido curados micológicamente en 48 semanas después del inicio del tratamiento.

Los sujetos recibieron diferentes tratamientos según el grupo:

- a) Grupo 1 (23 sujetos): 200 mg/día de itraconazol durante 1 a 4 semanas + 250 mg/día de terbinafina durante 3-6 semanas.
- b) Grupo 2 (25 sujetos): 250 mg/día de terbinafina continua durante 12 semanas.
- c) Grupo 3 (36 sujetos): Terbinafina intermitente 250 mg/día durante 4 semanas, con 4 semanas de descanso y otros 250 mg/día durante otras 4 semanas.

- d) Grupo 4 (22 sujetos): Itraconazol pulsado (200 mg/2 veces al día durante 1 semana, 21 días de descanso durante 3 ciclos).

En cuanto a los resultados, fueron 43 participantes de los 106 los que alcanzaron una cura completa: 18 sujetos con terbinafina intermitente (grupo 3) y 10 sujetos con terbinafina continua (grupo 2). Sin embargo con itraconazol solo fueron 9 sujetos (grupo 1) los que alcanzaron la cura completa y con itraconazol pulsátil 6 sujetos (grupo 4). No se detectó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la recurrencia micológica, pero si se obtuvo una recurrencia menor del 32% (grupo 2) y del 36% (grupo 3) en comparación al 59% (grupo 4) y 57% (grupo 1). Se concluyó que la terbinafina continua presenta una tasa de recaída más baja que el tratamiento con terbinafina intermitente. Además, la terapia con itraconazol se asoció con una recurrencia más alta (no estadísticamente significativa) que con el tratamiento con terbinafina, 50% y 44%, respectivamente.

-Heikkilä H et al 2009 ⁽¹⁰⁾. Este artículo recoge los resultados de un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico llevado a cabo por la Unidad Micológica del Hospital de Helsinki, en el que se comparaba la eficacia de la terbinafina frente al itraconazol. Se incluyeron 76 pacientes, 38 eran mujeres y 38 hombres, con una edad comprendida entre los 25 y los 72 años; a los cuales se les revisó su correspondiente historia y se les tomó muestra de la uña más afectada. El tratamiento pautado fue 250 mg/día de terbinafina continua durante 12 semanas (grupo 1), 250 mg/día de terbinafina durante 16 semanas (grupo 2), 400 mg/día de itraconazol durante 1 semana al mes durante 12 semanas (grupo 3) y 400 mg/día de itraconazol durante 1 semana al mes durante 16 semanas grupo 4).

Los resultados mostraron una cura completa con terbinafina durante 4 meses del 78% en comparación con el 35% con terbinafina durante 3 meses. Por otro lado, el tratamiento con itraconazol durante 4 meses mostró una cura completa del 24%, con respecto a un 28% con itraconazol durante 3 meses. Por lo tanto, los resultados mostraron que el tratamiento más efectivo era un ciclo continuo de terbinafina durante 4 meses.

-Pajaziti L et al 2015 ⁽²⁾. Este estudio evaluaba la efectividad de la terapia combinada para el tratamiento para la onicomicosis según el SCIO (herramienta matemática que permite la evaluación de la gravedad de dicha enfermedad). Se incluyeron 133 pacientes con onicomicosis, a los cuales se les tomó muestra de la parte más proximal de la uña. Los

sujetos fueron divididos en 5 grupos según el tratamiento que se les iba a pautar: grupo 1 (fluconazol 150 mg 1 vez por semana), grupo 2 (itraconazol 200 mg/día), grupo 3 (tratamiento con itraconazol 1 semana al mes), grupo 4 (terbinafina 250 mg/día) y grupo 5 (combinación de terbinafina y ciclopirox en laca tópico 1 vez al día).

En cuanto a los resultados del estudio, durante el seguimiento de la cura clínica, hubo una mejoría evidente mayor en los pacientes tratados con terbinafina debido al mayor porcentaje de curación micológica: 92,30% para el grupo 1; 81,81% para el grupo 2; 83,33% para el grupo 3; 100% para el grupo 4 y 90,90% para el grupo 5. Sin embargo, al comparar los valores obtenidos en la semana 48, no se obtuvieron diferencias significativas entre los 5 grupos: del 78,57% para el grupo 1; del 78,57% para el grupo 2; del 75% para el grupo 3; del 80% para el grupo 4 y del 86,6% para el grupo 5.

-Ranawaka R et al 2015 ⁽¹⁷⁾. En este estudio, realizado por la unidad de dermatología del Hospital General de Sri Lanka, el objetivo fue ver el porcentaje de cura en onicomycosis por *Fusarium spp* con itraconazol y terbinafina. Se incluyeron inicialmente 68 personas, de los cuales 8 (11,7%) presentaba onicomycosis por *Fusarium spp* y un noveno que presentaba un cultivo positivo pero un resultado de microscopía negativo (*Fusarium dimerum*). Se incluyeron pacientes mayores de 12 años, donde 7 de ellos eran mujeres y 2 hombres. El tratamiento pautado fue 200 mg de itraconazol y 250 mg de terbinafina 2 veces al día durante 7 días al mes. Se realizó un seguimiento mensual hasta finalizar el tratamiento y una posterior revisión cada 3 meses hasta llegar a los 12 meses.

Como resultado final del estudio, a pesar de la escasez de sujetos, se observó una curación del 52% con itraconazol y del 50% con terbinafina, siendo parcialmente eficaces. Esta baja eficacia de tratamientos farmacológicos puede deberse a la realización de tareas agrícolas y domésticas por parte de los sujetos y que podían llegar a alterar el resultado final del tratamiento.

-Shemer A et al 2017 ⁽¹⁾. Este artículo es un estudio retrospectivo, que tuvo como objetivo valorar el uso del itraconazol y la terbinafina como tratamientos para ayudar a prevenir la recurrencia de la onicomycosis en las uñas. Se incluyeron 320 pacientes, donde el 52% eran varones y el 48% mujeres con edades comprendidas entre los 39 y 95 años. Se les pautó aleatoriamente terbinafina oral (250 mg/día) o itraconazol pulsátil (400 mg/día durante 1 semana al mes) durante 3-4 meses.

Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los que recibieron un tratamiento u otro, aunque las tasas de recurrencia con terbinafina como tratamiento fueron más bajas que los sujetos que recibieron itraconazol. Sin embargo, se manifestó una disminución de la probabilidad de recurrencia en personas de edad avanzada. Además, el aumento de la recurrencia estaba relacionado tanto con el número de uñas afectadas como con antecedentes familiares con infecciones fúngicas. Hay que resaltar que existen limitaciones en este estudio, como son el carácter retrospectivo y el observacional.

Los 6 estudios analizados se realizaron en población general, pero existen diferentes subgrupos de interés que se muestran a continuación.

5.1.1. Eficacia de la terbinafina y el itraconazol en la población anciana

En este subapartado se incluyó un artículo que se centró en población anciana, para comprobar la eficacia de la terbinafina y el itraconazol ante sujetos de edad avanzada.

-Gupta AK et al 2009 ⁽¹⁶⁾. Este artículo es un estudio prospectivo, ciego simple y aleatorizado, donde se evaluó la eficacia y seguridad de la terbinafina continua y terapia de pulso con itraconazol para el tratamiento de la onicomycosis en población anciana. Se incluyeron 101 pacientes mayores de 60 años, donde 50 recibieron 250 mg/día de terbinafina continua durante 12 semanas y 51 ancianos recibieron 200 mg de itraconazol dos veces al día una semana al mes.

Los resultados mostraron unas tasas de curación micológica con una escasa diferencia entre ambos, siendo para la terbinafina del 64% y para el itraconazol del 62,7%. A pesar de esta escasa diferencia, el itraconazol y la terbinafina son tratamientos eficaces y seguros para la onicomycosis en ancianos.

5.1.2. Eficacia de la terbinafina y el itraconazol en pacientes con psoriasis

En el siguiente subapartado se incluyeron 2 artículos, los cuales se centraron en población que padecía psoriasis.

-Chiu H et al 2018 ⁽²²⁾. En este estudio se investigó la asociación entre la exposición de terbinafina e itraconazol y la incidencia de psoriasis en Taiwán. Se incluyeron 2 grupos con pacientes hospitalizados y ambulatorios: un grupo de casos con 3821 sujetos, al que

se le administraba terbinafina; y un grupo de controles con 3821, al que se le administraba itraconazol.

Como resultado, se mostró que el uso de terbinafina o itraconazol se asocia con un mayor riesgo de psoriasis. Se concluyó que el riesgo de psoriasis fue mayor con la administración de itraconazol que con terbinafina (*odds ratio* de 1,68 y 1,49; respectivamente). Además, el grupo de casos alcanzó un 42,70% más de posibilidades de incidencia de psoriasis en comparación al 57,30% de los controles; lo cual se atribuía no sólo al uso de estos antifúngicos, sino también a factores predisponentes (hipertensión, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, antiinflamatorios no esteroideos...).

-**Shemer A et al 2009** ⁽¹⁸⁾. En este estudio se evaluó la frecuencia de cambios e infecciones fúngicas en la uña en personas con psoriasis y la respuesta al tratamiento con itraconazol. Se incluyeron 67 sujetos (43 mujeres y 24 hombres) con una edad media de 49,4 años. Los pacientes estaban sujetos a estudios micológicos y recibieron 400 mg/día de itraconazol durante 1 semana al mes. Se eligió el itraconazol como tratamiento, debido a que es más efectivo que la terbinafina contra especie *Cándida* y mohos aislados normalmente en uñas psoriásicas.

Los resultados mostraron una curación clínica y micológica del 30% de los pacientes, por lo tanto, la efectividad del itraconazol es insuficiente debido a la baja respuesta.

5.1.3. Eficacia de la terbinafina y el itraconazol en pacientes diabéticos

En el siguiente subapartado se incluyó 1 artículo, centrándose en población que padecía diabetes, por ser pacientes normalmente susceptibles a infecciones por hongos al comprometer sus sistemas inmunológicos y vasculares.

- **Oz Y et al 2016** ⁽⁵⁾. Este artículo es un estudio llevado a cabo en Turquía, el cual tenía como objetivo determinar la eficacia de la terbinafina y del itraconazol para el tratamiento de la onicomiosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, además de determinar la prevalencia de onicomiosis en personas con diabetes. Se incluyeron 600 pacientes en el grupo de diabéticos y 152 sujetos en el grupo control, seleccionados de manera aleatoria y mayores de 18 años.

Los resultados mostraron que la terbinafina fue el fármaco más eficaz contra los dermatofitos con respecto al itraconazol, 72,7% y 27,3%, respectivamente. Cabe destacar, que la terbinafina era efectiva contra dermatofitos. Además, la frecuencia de

onicomicosis fue mayor en el grupo de diabéticos que en el grupo control (14,2% y 5,9%); y mayor en hombres que en mujeres.

Por lo tanto, tras analizar estos 10 artículos, se mostró en 3 de ellos, que la terbinafina es más eficaz, de manera estadísticamente significativa, que el itraconazol para el tratamiento de la onicomicosis ^(2, 9, 11). En cuanto a la recurrencia, se mostró en 2 artículos ^(1, 5), que fue mayor con el uso del itraconazol con respecto al uso de terbinafina. Por otro lado, con relación a la población anciana ⁽¹⁶⁾, ambos fármacos eran igual de efectivos. Con respecto a la población que padece psoriasis, se incluyeron dos artículos ^(18, 19), en los que se mostró que el itraconazol tiene una efectividad dudosa debido a unos resultados del 30%, además de provocar una mayor incidencia de psoriasis en los pacientes. Y por último, con relación a los pacientes diabéticos ⁽⁸⁾, los resultados mostraron una mayor efectividad de la terbinafina.

5.2. Combinación de la terbinafina con otras terapias

En este apartado se incluyó 1 artículo, para mostrar la importancia de la combinación del tratamiento antifúngico con terbinafina y su combinación con otras terapias, para poder aumentar su eficacia frente a otros tratamientos.

-Amichai B et al 2010 ⁽⁴⁾. En este estudio se examinó la seguridad y la eficacia del tratamiento tópico con terbinafina usando un parche iontoforético para tratar la onicomicosis, evaluando 3 parámetros: la tasa de crecimiento de la uña, la presencia de elementos fúngicos y el contenido de terbinafina en las uñas. Se incluyeron 38 pacientes (22 mujeres y 16 hombres) mayores de edad, con onicomicosis subungueal distal y lateral causada por dermatofito en la uña del primer dedo, los cuales se dividieron en 2 grupos, uno activo y otro pasivo. El grupo activo constaba de 20 sujetos, el cual recibió el tratamiento combinado de terbinafina y parche iontoforético; y el pasivo 18 sujetos, el cual recibió sólo terbinafina como tratamiento.

Los resultados mostraron un porcentaje de pacientes con un crecimiento saludable en las uñas de los pies de más de 1,5 mm al final del tratamiento fue de un 40% en el grupo activo y de 11% en el grupo pasivo. Los pacientes del grupo activo obtuvieron un porcentaje de 16% en cuanto a presencia de elementos fúngicos en las muestras recogidas de las uñas, con respecto a un 53% en el grupo pasivo. Aunque cabe destacar que los sujetos del grupo activo manifestaron sensación de hormigueo e incluso

molestias, aunque en general era tolerable. Para poder establecer una conclusión se necesitaban más estudios, aunque este tratamiento era efectivo y seguro para la onicomicosis.

5.3. Interacciones de la terbinafina y el itraconazol con el tramadol

En este apartado se incluyó 1 artículo, para mostrar que antifúngico podría ser de elección, teniendo no sólo en cuenta la efectividad del mismo, sino también las interacciones que puede llegar a provocar con el uso simultáneo de fármacos de prescripción habitual como es el tramadol.

-Saarikoshi T et al 2015 ⁽¹³⁾. En este estudio se investigó la posible interacción del tramadol con los agentes antifúngicos de la terbinafina y el itraconazol. Se incluyeron 12 sujetos sanos (4 mujeres y 8 hombres) de más de 20 años, a los cuales se les administró de manera aleatoria terbinafina, itraconazol y placebo a las 7:00 am durante 5 días. Se les administró posteriormente una dosis única de tramadol al 4º día a las 8:00 am, para tener así la concentración máxima del fármaco más cerca del momento de administración.

Se llegó a la conclusión de que el tratamiento previo con terbinafina disminuyó significativamente la conversión del tramadol y la M1 (desmetramadol); y por lo tanto el uso de ambos se debe evitar porque puede provocar mayor riesgo de efectos serotoninérgicos (sobre todo a dosis altas de tramadol). Por otro lado, no se encontró una interacción significativa entre el itraconazol y el tramadol, ya que todos los sujetos tenían la enzima CYP2D6 funcional.

6. DISCUSIÓN

La terbinafina y el itraconazol son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la onicomicosis, sin embargo, la eficacia de los mismos no es del todo conocida ^(3, 8, 11). En este trabajo de fin de grado se han revisado 12 artículos sobre el tratamiento de la onicomicosis con terbinafina y/o itraconazol. En el análisis de estos artículos, se mostró que la que la terbinafina es más eficaz que el itraconazol para el tratamiento de la onicomicosis de una manera estadísticamente significativa ^(2, 10, 15). Además, la recurrencia de onicomicosis fue mayor con el uso de itraconazol que con el uso de terbinafina ^(1, 8). En el análisis del tratamiento de la onicomicosis en distintas subpoblaciones se observó que en población que padecía psoriasis ^(18, 22) existía una mayor efectividad de la terbinafina y que la efectividad del itraconazol no estaba clara,

debido al escaso porcentaje de curación que se obtuvo. Del mismo modo, en población diabética ⁽⁵⁾, se obtuvieron también mayores resultados para el tratamiento de la onicomicosis con terbinafina. Sin embargo, la administración de estos dos fármacos en población de edad avanzada ⁽¹⁶⁾ mostró resultados similares en cuanto a eficacia. Por otra parte, con relación a la terbinafina, se ha mostrado mayor eficacia de este fármaco, al igual que un mayor porcentaje de curación, debido a la combinación con otras terapias, como es el uso del parche iontoforético ⁽⁴⁾. Sin embargo, a pesar de la gran efectividad de la terbinafina con respecto al itraconazol, ésta refiere más interacciones con el uso simultáneo de fármacos de uso habitual como es el tramadol ⁽¹³⁾.

En los ensayos en los que se evaluó la eficacia como monoterapia de los dos fármacos, Cohen AD *et al* ⁽¹⁵⁾, Pajaziti L *et al* ⁽²⁾ y Heikkilä H *et al* ⁽¹⁰⁾; observaron que la terbinafina fue más eficaz que el itraconazol, siendo el uso de este último el que provocaba una tasa de recurrencia alta con respecto a la terbinafina ^(1, 8). La terbinafina presentaba mayor eficacia mediante una terapia continua con una duración de 4 meses, con respecto a una terapia intermitente con una duración de 3 meses. Por otro lado, Ranawaka R *et al* ⁽¹⁷⁾, concluyó que ninguno de los dos mostraba una mejoría notable (50% y 52%), y no había una diferencia significativa entre ambos, aunque se llegó a atribuir a circunstancias domésticas y laborables de los sujetos, además de ser una muestra muy escasa para el estudio. Otros autores ^(19, 20) en estudios anteriores, llegaron a la conclusión de que existe una diferencia significativa en la eficacia clínica y micológica superior a largo plazo del tratamiento para la onicomicosis entre la terbinafina y el itraconazol; además de tasas de recaída más bajas por parte de esta primera. Se podría comparar la efectividad de la terbinafina y el itraconazol con otros fármacos antifúngicos sistémicos como el fluconazol, ketoconazol y griseofulvina. En el caso del fluconazol, no sería de elección debido a que presenta una baja efectividad frente a estructuras con queratina. La griseofulvina, debido a su bajo espectro, su larga duración de tratamiento (aproximadamente 12 meses) y sus altas recidivas, no es habitual su administración. En cuanto al ketoconazol, a pesar de ser un antifúngico de amplio espectro, da lugar a una gran toxicidad hepática y por lo tanto no podría ser un antifúngico de primera elección. Por lo tanto, teniendo en cuenta todas las características de estos antifúngicos, la terbinafina y el itraconazol serían los antifúngicos de primera elección para el tratamiento de la onicomicosis ⁽²¹⁾, donde esta primera sería efectiva en la mayoría de casos frente al itraconazol que lo sería frente a mohos no dermatofitos y levaduras (incluida *Cándida*). También hay que añadir que la terapia continua con terbinafina mostró una eficacia superior con respecto a la terapia con

terbinafina intermitente; siendo por lo tanto, una tasa de recaída más baja. A pesar de esto, sería necesario realizar estudios comparativos con una mayor población de estudio y criterios de inclusión y exclusión más marcados, para poder obtener resultados evidentes más exactos.

Es importante evaluar la eficacia global de los fármacos antifúngicos, pero también la eficacia en cada una de las subpoblaciones existentes ^(16, 18, 22).

En cuanto a la población anciana, la onicomycosis es una enfermedad que se presenta con una mayor prevalencia en sujetos de edad avanzada, confirmándose en el 20% de las personas de 60 años y del 30% en las personas de 70 años ⁽²³⁾. Según Gupta AK *et al* ⁽¹⁶⁾, los resultados que se obtuvieron para el tratamiento de la onicomycosis no mostraron una diferencia significativa entre la terbinafina y el itraconazol, obteniendo esta primera un porcentaje mínimamente superior. Aunque existe la necesidad de más ensayos clínicos con este subgrupo, para poder establecer diferencias más claras entre ambos fármacos, ya que la población anciana suele estar polimedicaada y padecer enfermedades de mayor índole; pudiendo producirse interacciones mayores ⁽²³⁾.

Los cambios en las uñas en pacientes con psoriasis son muy frecuentes, con una frecuencia de entre el 13% y el 47% ⁽²⁴⁾. Según Chiu H *et al* ⁽²²⁾, la exposición a la terbinafina e itraconazol, se asoció a un mayor riesgo de psoriasis, siendo este segundo el que más probabilidades de incidencia provocaba atribuyéndose a factores predisponentes. Algunos estudios indicaban que los fármacos antifúngicos producían efectos inflamatorios, a través de la estimulación de monocitos y un aumento de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-8, aumentando el riesgo de psoriasis ⁽²⁴⁾. También la curación clínica y micológica de la onicomycosis en pacientes psoriásicos fue baja por parte del itraconazol. La terbinafina no fue de elección en casos de especies *Cándida* y mohos aislados, según Shemer A *et al* ⁽¹⁸⁾.

Los pacientes diabéticos son sujetos particularmente susceptibles a infecciones por hongos, debido a la afectación de sus sistemas inmunológicos y vasculares. La afectación de estos sistemas puede afectar a la piel, dando lugar a un mayor riesgo de infecciones bacterianas que pasan inadvertidas por la neuropatía presente ⁽²⁵⁾. Además, este tipo de pacientes presentan 2,77 más probabilidades de padecer onicomycosis. Aunque es importante destacar que no existía correlación entre la presencia de onicomycosis y los niveles de glucosa o el índice de masa corporal (IMC). Oz Y *et al* ⁽⁵⁾ mostró que la

terbinafina era más eficaz contra dermatofitos para el tratamiento de la onicomicosis que con el uso de itraconazol en pacientes diabéticos de tipo 2.

Debido a que la curación de la onicomicosis con terapia con terbinafina no es del 100%, la combinación con otras terapias es interesante para alcanzar mejores resultados. Amichai B *et al* ⁽⁴⁾, combinó el uso de terbinafina con un parche iontoforético durante 4 semanas y se obtuvieron mayores resultados que solo con el uso de terbinafina. Aunque fue una combinación efectiva y segura y se consiguió una mayor penetración del fármaco, se necesitaban más estudios para poder establecer conclusiones. Al igual que Pajaziti L *et al* ⁽²⁾, que concluyó que la terapia combinada de terbinafina y ciclopirox alcanzó mayor eficacia con respecto al uso de la monoterapia, pero se requieren más estudios con un número mayor de personas para poder establecer más conclusiones.

Es importante recordar que la mayoría de pacientes están tomando algún otro fármaco o son pacientes polimedicados, de ahí la importancia de conocer las interacciones de los fármacos, donde el podólogo juega un papel importante como profesional sanitario. El tramadol se usa ampliamente en la práctica clínica y en el estudio llevado a cabo por Saarikoskhi T *et al* ⁽¹³⁾ se investigó las interacciones que existían con la terbinafina y el itraconazol. Se mostró que la terbinafina disminuyó significativamente la conversión del tramadol, provocando por lo tanto un mayor riesgo de efectos serotoninérgicos al inhibir el metabolismo del mismo. En cambio, con el itraconazol, no se encontró ningún tipo de interacción debido a que la encima CYP2D6 que estaba presente en los sujetos era la responsable de la metabolización del tramadol. Por lo tanto, se debe hacer hincapié en que no el fármaco más eficaz es el que se debe prescribir siempre, haciendo una correcta anamnesis farmacológica para que no se produzcan interacciones y teniendo en cuenta la ficha técnica ⁽²⁶⁾.

Por lo tanto, la terbinafina es más eficaz que el itraconazol para el tratamiento de la onicomicosis, mostrando mejores resultados que éste último en todo tipo de sujetos. Además el uso combinado de terbinafina con otras terapias como es el parche iontoforético, muestra mayores resultados que sólo con la monoterapia. Aunque es importante destacar las interacciones que provoca la terbinafina con el tramadol. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos comparativos con un mayor número de sujetos para poder lograr una visión más clara sobre ambos fármacos en cada una de las subpoblaciones de interés.

7. CONCLUSIONES

Tras la elaboración de este trabajo de fin de grado podemos concluir que:

1-Los estudios clínicos analizados muestran que la terbinafina oral es eficaz frente a los dermatofitos con resultados positivos, mediante la administración de 250 mg/día del fármaco durante 4 meses con un 78% de eficacia, con respecto al 35% de eficacia con una duración de 3 meses. Además, la terapia con terbinafina continua es más eficaz que el tratamiento con terbinafina intermitente.

2-La terbinafina presenta una eficacia superior al itraconazol en sujetos con patologías como son la psoriasis y la diabetes. En cambio en sujetos de edad avanzada, no hubo diferencia significativa entre la terbinafina y el itraconazol.

3-La terapia combinada con terbinafina y parche iontoforético muestra un mayor porcentaje de resultados positivos en comparación al uso de la monoterapia.

4-La terbinafina es eficaz en la mayoría de casos, a excepción de levaduras (incluida *Cándida*) y mohos no dermatofitos, donde el itraconazol sería más efectivo.

5-El tratamiento simultáneo de terbinafina y tramadol da lugar a un mayor riesgo de efectos serotoninérgicos. Por consiguiente, en pacientes con tratamiento con tramadol, el itraconazol sería el de elección al provocar un menor número de interacciones.

6-Existen limitaciones en los estudios con relación al tamaño de la muestra, por lo tanto se requieren estudios comparativos con una muestra mayor de sujetos para observar la efectividad de ambos fármacos de una manera más clara.

8. ACRÓNIMOS

IMC: índice de masa corporal.

KOH: hidróxido de potasio.

M1: O-desmethyltramadol (principal metabolito del tramadol).

ODSL: onicomicosis subungueal distal y lateral.

OS: onicomicosis superficial.

OPS: onicomicosis proximal subungueal.

ODT: onicomicosis distrófica total.

VAS: escala analógica visual.

9. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que han participado en este trabajo.

Mil gracias a mi tutora Lucía Núñez, por guiarme todo este tiempo y por toda su dedicación conmigo.

A mis padres, que me han estado apoyando día a día y nunca han dejado que me viniera abajo. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible.

A mi hermano Ismael, que ha sido un pilar fundamental y parte de mis logros también son suyos.

A Sergio, por creer siempre en mí y por todo tu cariño.

A todos mis profesores y compañeros, que de una forma u otra, me han ayudado a lo largo de estos años en esta maravillosa carrera.

10. BIBLIOGRAFÍA

1-Shemer A, Gupta A, Kamshov A, Babaev M, Farhi R, Daniel R. y Foley K. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatologic Therapy*. 2017; 12:45-54.

2-Pajaziti L. y Vasili E. Treatment of Onychomycosis – a Clinical Study. *Medical Archives*. 2015; 69(3):173-176.

3-Young M. Onychomycosis: Burden of illness and successful treatment with a new topical antifungal. *Journal of the Dermatology Nurses Association*. 2014; 6(5):239-243.

4-Amichai B, Nitzan B, Mosckovitz R. y Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162:46-50.

5-Oz Y, Quoraan I, Oz A. y Balta I. Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2017; 56(1):68-74.

6-Giniebra Marín GM, Rivera Rivadulla R, Gorrín Díaz Y, Linares Cánovas LP, Ordóñez Álvarez LY. Onicomycosis, factores predisponentes, características y dermatosis asociadas. *Revista Ciencias Médicas*. 2019; 23(3):1561-3194.

7-Rosen T, Fallon Friedlander S, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, et al. Onychomycosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2015; 14(3):223-228.

8-Gupta A, Cooper E. y Paquet M. Recurrences of Dermatophyte Toenail Onychomycosis during Long-Term Follow-up after Successful Treatments with Mono- and Combined Therapy of Terbinafine and Itraconazole. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2013; 17(3):201-206.

9-El-Tatawy R, Abd El-Naby N, El-Hawary E. y Talaat R. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2015; 26(5):1-4.

10-Heikkilä H. y Stubb S. Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole. *British Journal of Dermatology*. 2009; 146:250-253.

11-Rosen T. Concepts in onychomycosis treatment and recurrence prevention: An update.

Semin Cutan Med Surg. 2016; 35:S59

12-Cadime. Onicomycosis: tratamiento. [Revista en Internet]. 2009;25(6).

13-Saarikoshi T, Saari T, Hagelberg N, Backman J, Neuvonen P, Scheinin M, Olkkola K. y Laine Kari. Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71:321-327.

14-Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzisy Georgios Pappas GA. Comparison of Pubmed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *The Faseb Journal*. 2008; 22(2):338-342.

15-Cohen AD, Medvesovsky E, Shalev R, Biton A, Chetov T, Naimer S, Shai A. & Vardy DA. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2009; 14(4):237-242.

16-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*. 2009; 44(3):479-484.

17-Ranawaka R, Nagahawatte A. y Aravinda Gunasekara T. *Fusarium* onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulse therapy, and 1-year follow-up in nine cases. *International Journal of Dermatology*. 2015; 54:1275-1282.

18-Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald M. y Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients – rationalization of systemic treatment. *Mycoses*. 2009; 53:340-343.

19-Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinssen JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol*. 2002; 138(3):353-357.

20-Evans EGV, Sigurgeirsson B, Billstein S. European multicentre study of continuous terbinafine vs intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Br Med J*. 1999; 318:1031-1035.

21-Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D y Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol*. 2010; 27(2):49-56.

- 22- Chiu H, Chang W, Tsai T, Tsai Y. y Shiu M. Risk of Psoriasis Following Terbinafine or Itraconazole Treatment for Onychomycosis: A Population-Based Case-Control. Comparative Study. Drug Safety. 2018; 41:285-295.
- 23-Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Summerbell RC. Prevalence of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologist's offices in Ontario, Canada: a multicenter survey of 2001 patients. Int J Dermatol. 1997; 36(7):783-787.
- 24-Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet. 2015; 386(9997):983-994.
- 25-Cathcart S, Cantrell W, Elewski B. Onychomycosis and diabetes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23:1119-1122.
- 26-Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 28 de agosto de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69684/FichaTecnica_69684.html.

11. ANEXOS

ANEXO 1: Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica

AUTOR	TÍTULO	AÑO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO
Amichai B <i>et al</i> ⁽⁴⁾	Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study	2010	BRIT J DERMATOL	6,714
Chiu HY <i>et al</i> ⁽²²⁾	Risk of psoriasis following terbinafine or itraconazole treatment for onychomycosis: A population-based case-control comparative study	2018	DRUG SAFETY	3,526
Cohen AD <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾	An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis	2009	J DERMATOL TREAT	2,122
Gupta AK <i>et al</i> ⁽⁸⁾	Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole	2013	J CUTAN MED SURG	1,422
Gupta AK <i>et al</i> ⁽¹⁶⁾	Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly	2009	J AM ACAD DERMATOL	7,102
Heikkila H <i>et al</i> ⁽¹⁰⁾	Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole	2016	INT J DERMATOL	6,714

Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.

ANEXO 1 (Continuación): Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica

AUTOR	TÍTULO	AÑO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO
Oz Y <i>et al</i> ⁽⁵⁾	Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey	2016	INT J DERMATOL	1,794
Pajaziti L <i>et al</i> ⁽²⁾	Treatment of onychomycosis- a clinical study	2015	MED ARCH	
Ranawaka RR <i>et al</i> ⁽¹⁷⁾	Fusarium onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulse therapy, and 1-year follow-up in nine cases	2015	INT J DERMATOL	1,740
Saarikoski T <i>et al</i> ⁽¹³⁾	Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol	2015	EURO J CLIN	2,679
Shemer A <i>et al</i> ⁽¹⁾	Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure	2017	DERMATOL THER	1,563
Shemer A <i>et al</i> ⁽¹⁸⁾	Onychomycosis in psoriatic patients- rationalization of systemic treatment	2009	MYCOSES	3,065

Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina. Revisión sistemática.