



Universidad Nacional del Nordeste
Facultad de Medicina
Maestría en Micología Médica

**ONICOMICOSIS POR DERMATOFITOS:
TRATAMIENTO CON TERBINAFINA
EN PULSOS vs. CONTINUA**

Maestrando

María Cecilia Madeo

Director

Dra. María Teresa Mujica

Codirector

Dr. Jorge Finquelievich

Buenos Aires, Argentina, 2015.

DEDICATORIAS

- **A mis padres:** Vicente Madeo y Beatriz Priano quienes me han inculcado valores como el trabajo, la humildad y la perseverancia.
- **A mi esposo e hijos:** quienes me sostienen y acompañan en todo momento haciéndome mejor ser humano cada día.
- **A mis maestros:** **Dra. Susana Carabelli, Dr. Ricardo Negroni, Dra. Cristina Iovannitti, Dr. Juan Barcat** quienes generosamente me brindaron sus conocimientos.

AGRADECIMIENTOS

- **A los Dres. María Teresa Mujica y Jorge Finquelievich** quienes desinteresadamente y con gran dedicación me acompañaron y guiaron en mi trabajo de tesis.
- **A la Dra. Graciela Fernández Blanco y a mis compañeros del servicio de Dermatología del Hospital Enrique Tornú.** Sin ellos este trabajo hubiera sido imposible de realizar.
- **Al Dr. Daniel Márquez** quien me ha provisto la medicación para realizar el estudio.
- **A los docentes de la Maestría de Micología** quienes me guiaron durante los dos años de la carrera.
- Una mención especial al **Dr. Guillermo Macías**, Médico Epidemiólogo quien colaboró en la interpretación de los resultados.

ÍNDICE

Resumen	02
Introducción	07
Objetivos	27
Materiales y métodos	28
Resultados	33
Discusión	51
Conclusiones	59
Anexo 1	60
Anexo 2	61
Anexo 3	66
Bibliografía	69

RESUMEN

La onicomicosis es la enfermedad más frecuente de las uñas. Es de distribución universal, predominando en el rango etario de los 20 a 40 años y en ancianos.

Son infecciones producidas por dermatofitos, levaduras y hongos miceliales no dermatofitos, (HMND). Los primeros son los agentes causales más frecuentes a nivel mundial, sin embargo la epidemiología puede variar en relación a la ubicación geográfica y el clima.

El diagnóstico microbiológico es esencial para su tratamiento, ya que este varía en función del agente etiológico. Para la elección de la terapia debe realizarse una adecuada interpretación de los resultados de los exámenes micológicos, tener en cuenta las interacciones medicamentosas, así como los efectos adversos y contraindicaciones que pueda tener la droga.

Actualmente se dispone de numerosos antifúngicos para tratar esta enfermedad, sin embargo su tratamiento sigue constituyendo un reto por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las distintas medicaciones disponibles y el costo económico para el paciente.

La terbinafina es una de las drogas utilizadas para el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos ya que tiene un muy buen perfil de tolerancia y menos interacciones medicamentosas con otras drogas. Por tal motivo se decidió desarrollar un estudio prospectivo, experimental, individual y de equivalencia en el cual se evaluó la efectividad clínica y microbiológica de dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina, (en forma continua y en pulsos) en pacientes con onicomicosis por dermatofitos que consultaron por onixis en el servicio de Dermatología del Hospital Enrique Tornú (Buenos Aires-Argentina) entre el 1 de octubre de 2013 y el 13 de mayo del 2014.

Materiales y métodos: se enrolaron 103 pacientes con signos de onixis y diagnóstico micológico directo compatible con dermatofitos. Los pacientes del presente estudio

cumplieron con los criterios de inclusión, edades comprendidas entre los 10 y 60 años, con un peso mayor a 40 kg, sin tratamiento antifúngico local por lo menos por un mes, y sin tratamiento antimicótico oral por los menos por 6 meses.

Se asignaron dos grupos para las dos modalidades de administración de la terbinafina (en pulsos y en forma continua). Dicha asignación se realizó en forma aleatoria simple. La medicación se administró en forma continua 1 comprimido de 250 mg por cuatro meses, y en pulsos dos comprimidos de 250 mg por 7 días descansando 21 días (un ciclo) y reiniciando tratamiento por 4 ciclos. Se evaluaron los pacientes clínicamente al culminar el tratamiento y a los tres meses posteriores al mismo. Para evaluar dicha mejoría se utilizó el método de Zaias y Drachman que consiste en realizar una marca entre la uña enferma y la sana y medir de manera periódica el desplazamiento distal de la misma que indica la reducción del tamaño de la parte enferma.

La cura microbiológica se evaluó a los tres meses de finalizado el tratamiento considerándose curada cuando hubo ausencia de elementos fúngicos en el examen micológico directo.

Resultados: La onicomicosis constituyó el 4,5 % de las onicopatías estudiadas. Es una patología de distribución universal que estuvo presente en el estudio en las edades comprendidas entre los 12 a 59 años con una media de $38,8 \pm 12,4$. En la población analizada fue predominante en el sexo femenino con el 72,8% y no se registraron factores de riesgo en cuanto a la actividad desarrollada por los pacientes.

Las formas de onicomicosis observadas fueron onicodistrofia subungueal distal y lateral (OSDL) 61,2% (63/103) y onicomicosis distrófica total (ODT) 35,9 % (37/ 103), onicomicosis blanca superficial (OBS) 1,9 % (2/103) y onicomicosis subungueal proximal (OSP) en el 1% (1/103). Esta frecuencia se presentó en forma similar entre hombres y mujeres, sin diferencia estadística entre sexos (Test exacto de Fisher $p=0,931$).

Al considerar la afectación ungueal, observamos que la uña del hallux fue la habitualmente implicada en las onicomycosis (93,2% de los casos) y además tenían compromiso simultáneo de otras uñas (afectadas en promedio 3,3 uñas).

En el 68,9% de los pacientes estudiados la onixis fue la única afección micótica y el resto presentó, además, lesiones fúngicas en plantas de pie (22,3%), plantas de pie más otra región (muslo, interdigital o palmas) (4,9%), región crural (1,9%), uñas de mano (1%) e intertrigo digital (1%). Las frecuencias entre sexos fueron diferentes, en forma estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher $p=0,016$), observándose mayor frecuencia de compromiso interdigital y crural en hombres.

En el estudio micológico y específicamente el examen microscópico directo de las escamas de uñas se observó por microscopio óptico convencional (MOC), con microscopio de contraste de fase (MCF) y microscopio de fluorescencia (MF). La MF corroboró el diagnóstico clínico en el 100% de las muestras estudiadas y en las formas clínicas analizadas, al permitir la observación de los filamentos tabicados hialinos característicos del compromiso fúngico por dermatofitos. La MCF constituyó una alternativa de mayor sensibilidad que la MOC. La MOC detectó el 62,1% (IC 52,0% - 71,4%) y la MCF el 73,8 % (IC 64,0% - 81,7%) de las onicomycosis.

Los cultivos fueron positivos en 41,7% (43/103) de los pacientes. Las especies de *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* desarrollaron en el 35,9% y en el 5,8% respectivamente. Al considerar las formas clínicas de onicomycosis (OSDL, ODT) y la recuperación de los agente etiológicos por cultivo observamos que *T. rubrum* se aisló en porcentajes semejantes en la OSDL y en la ODT, mientras que el *T. mentagrophytes* cultivó en mayor proporción a partir de la forma clínica ODT.

En la administración de la terbinafina en pulso y en forma continua se produjeron deserciones al tratamiento. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre ambas modalidades de prescripción. Los efectos adversos fueron observados en la modalidad continua de administración en el 6,8% de los pacientes.

El análisis de la efectividad de la droga tanto clínica como microbiológica se realizó a partir de 33 pacientes que quedaron en la modalidad pulsos y 36 en forma continua, por la deserción a los controles y los efectos adversos observados. Al considerar la forma clínica OSDL y el efecto logrado de cura completa (CC) al término de los cuatro meses de administración de la terbinafina, este fue del 21,6% (5/23) y del 47,1% (8/17) para la modalidad continua y en pulsos, respectivamente. Sin cambios clínicos de la onicomycosis se observó en un paciente en ambas modalidades de administración

Con respecto a la forma clínica ODT observamos que la CC se logró en el 7,6% (1/3) en forma continua de terbinafina y en ninguno de los pacientes tratado en pulsos.

Los resultados clínicos obtenidos a los tres meses de interrumpir el tratamiento en ambas modalidades de administración de la terbinafina en la forma clínica OSDL llegaron a la CC el 56,5% (13/23) cuando el antimicótico fue administrado en forma continua, en tanto que en pulsos llegaron al mismo criterio de curación el 70,6% (12/17). Al analizar la forma clínica ODT encontramos la cura completa en el 23,1% (3/13) y en el 13,3% (2/15) de los pacientes con terbinafina en forma continua y en pulsos respectivamente. Además, sin cambios sólo se observó en el 13,3% (2/13) de los pacientes con antimicótico administrado en pulsos.

Los pacientes tratados con esta alilamina en su modalidad en pulsos (n=33) se controlaron microbiológicamente a los tres meses de finalizado su tratamiento, observándose en la forma OSDL que una curación clínica se corroboraba con resultados negativos de los exámenes directos y cultivos. Un 11,8% de exámenes directos positivos con KOH al 40% concordaron con la clínica sin cambios (SC) o mejoría marcada (MM). La ODT presentó un 20% de exámenes directos positivos y un 6,7% desarrollo *T. rubrum*.

Los pacientes tratados con terbinafina continua (n=36) fueron controlados microbiológicamente a los tres meses de culminado el tratamiento observándose que en la OSDL el 17,4 % y el 8,7 % de los pacientes presentaron el examen directo y/o cultivo positivos concordando con una clínica SC; mejoría (M) o MM. En la ODT dos

pacientes que presentaron M los exámenes directos fueron positivos y se recuperó en los cultivos de ambos pacientes *T. rubrum*.

Debemos indicar que los pacientes con ODT que llegaron a la CC, (dos con terbinafina pulsos y tres con continua) negativizaron los estudios microbiológicos.

En el control realizado a los tres meses pos tratamiento, el examen microscópico directo en las formas OSDL y ODT con el antifúngico administrado en la modalidad de pulsos resultó negativo en el 88,2 y 80 %, respectivamente. En tanto que en la forma continua de la terbinafina y en ambas formas clínicas este examen directo fue negativo en el 82,6 % y 74,6 %, respectivamente.

Para evaluar la equivalencia de los efectos de ambas modalidades de tratamiento, (terbinafina continua vs en pulsos) se realizó un análisis por intención de tratar. Ésta es una estrategia para análisis de resultado en los ensayos clínicos destinados a contrarrestar el efecto que tiene las pérdidas por deserción de pacientes en un estudio. La evaluación realizada inmediatamente al finalizar el tratamiento y a los tres meses posteriores permitió concluir que no existieron diferencias significativas entre las modalidades de tratamiento.

Conclusiones

Teniendo en cuenta la evolución clínica de los pacientes tratados con las dos modalidades de terbinafina según este estudio se puede concluir que es recomendable utilizar esta droga en su modalidad pulsos ya que para el paciente implica una menor dosis de administración a un menor costo con los mismos efectos terapéuticos.

El control microbiológico a los tres meses puede resultar de ayuda en la identificación de pacientes que no responden al antifúngico

INTRODUCCIÓN

1-1- ONICOPATÍAS -ONICOMICOSIS. SU RELEVANCIA.

La patología ungueal constituye del 5 al 10% de las enfermedades dermatológicas, y las onicomicosis representan hasta el 50% del total ¹

A las micosis ungueales causadas por dermatofitos se las designa como *tinea unguium* exclusivamente y se utiliza el nombre de onicomicosis para referirse a otras infecciones fúngicas en general de la lámina ungueal y tejidos contiguos ².

Las onicomicosis son producidas por un grupo heterogéneo de hongos: los dermatofitos, las levaduras y los hongos miceliales no dermatofitos (HMND) ^{3,4}. El papel de los dermatofitos como patógeno en las onicomicosis es indiscutible; el aislamiento de levaduras y de HMND requiere siempre de una confirmación y la exclusión de otras causas de alteraciones ungueales ^{1,5}.

A pesar de estar bien definidos los agentes causales de onicomicosis y de contar con numerosos fármacos antifúngicos para la terapia de estas infecciones; se mantienen las dificultades para establecer un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz. Por lo tanto se puede afirmar que las onicomicosis siguen siendo una problemática de la actualidad.

La importancia de las onicomicosis se refleja al considerar que:

- 1) Son la principal causa de enfermedad de las uñas en los países desarrollados y en vías de desarrollo. A nivel mundial, se ha encontrado un incremento en los últimos años ⁶.
- 2) Han sido considerada una de las micosis superficiales más difícil de diagnosticar y tratar, planteándose que aún cuando se realiza un diagnóstico y tratamiento correcto 1 de cada 5 pacientes no cura clínicamente ^{7,8}.
- 3) Pueden tener resultados negativos en lo emocional y social pudiendo los afectados experimentar vergüenza, ser tratados como personas con malos hábitos de higiene y como probables fuentes de infección para sus compañeros; lo que afecta la autoestima y lo aísla social y laboralmente.

Pueden condicionar en lo laboral diferentes actividades, por ejemplo, manipuladores de alimentos, maestras, secretarias, deportistas, impidiéndole desempeñarse normalmente en sus funciones.

- 4) Son tratadas en muchas circunstancias exclusivamente como un problema cosmético, desconociéndose el impacto real que tiene la enfermedad, alterando la calidad de vida de los pacientes en todos los aspectos mencionados ^{9, 10}.
- 5) Pueden causar infecciones diseminadas en pacientes inmunocomprometidos especialmente por especies del género *Fusarium* ¹⁰.

De lo analizado podemos decir que las onicomycosis pueden ocasionar un importante grado de morbilidad en la población general siendo su diagnóstico y tratamiento dificultosos.

1-2- EPIDEMIOLOGÍA.

Las onicomycosis son de distribución universal, y se consideran las enfermedades ungueales más comunes. Sin embargo, los reportes sobre prevalencia de esta enfermedad en la población general son diversos.

Estudios poblacionales que muestran cifras basadas en los aspectos clínicos nos informan de una prevalencia en España de 2,6% de un estudio realizado sobre 10000 habitantes, en el Reino Unido 2,7% sobre 90000 habitantes, en Estados Unidos 2 a 3% y en Guatemala 2,6%. Pero la prevalencia aumenta cuando se incluyen datos de laboratorio, como en Finlandia, alcanzando 8,4% ¹¹.

En las últimas décadas, se observa un aumento de esta patología y en especial en áreas urbanas.

El aumento de la frecuencia de esta enfermedad puede ser causada por factores predisponentes como exposición a especies fúngicas en baños públicos o espacios deportivos, uso de zapatos oclusivos, aumento de la población añosa y diabéticos, insuficiencia vascular periférica, administración de inmunosupresores y citostáticos entre otros factores ¹².

En pacientes inmunocomprometidos las onicomicosis causadas por HMND pueden asociarse a una alta mortalidad, al ser una puerta de entrada para una infección diseminada. Un ejemplo lo constituyen las onicomicosis por especies de *Fusarium* y el posterior compromiso sistémico o diseminado por este hongo en pacientes neutropénicos ¹³.

Las micosis en las uñas predominan en el rango etario entre los 20 a los 40 años y en ancianos. Pero actualmente se observa un aumento en niños y adolescentes.

Predominan en uñas de pies en el 70%, en el 27% afecta las uñas de las manos y sólo en el 3% existe un compromiso de las uñas de manos y pies.

El 18 al 40% de las onicopatías son de etiología fúngica, en un 70 al 80% son originadas por hongos conocidos como dermatofitos, en un 20 al 25% están implicadas las especies de *Candida* y en el 4% los HMND.

La especie *Trichophyton rubrum* es el principal agente etiológico de las onicomicosis por dermatofitos, con una prevalencia del 50 al 75%. La frecuencia es mayor en pacientes diabéticos y con síndrome de Down ¹².

1-3- ETIOLOGÍA.

Los dermatofitos son responsables de más del 90% de las micosis ungueales que afectan los pies y la especie de mayor prevalencia es *T. rubrum*, seguido por *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton schoenleinii* ^{1,6}.

En un estudio de onicomicosis llevado a cabo por Negroni y col. en el 2006, la especie *T. rubrum* se identificó en el 19,9% de las muestras examinadas, seguidos por *T. mentagrophytes* con 2,4% y *T. tonsurans* con 0,63%. Todas estas especies son antropófilas y el factor genético es de gran importancia en el desarrollo de la onixis ⁴.

Los hongos levaduriformes y en especial los del género *Candida*, presentan una mayor prevalencia en las uñas de las manos donde superan a los dermatofitos. Entre las especies más frecuentes encontramos a *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*,

Candida tropicalis, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii* y *Candida famata* ^{4,14}.

Estas levaduras son aisladas a partir de muestras de piel sana y su papel en la producción de patología ungueal no está esclarecido. Las especies de *Candida* se encuentran en uñas con onicolisis o paroniquias, pero en más del 40% de los casos estas lesiones se producen sin la presencia del hongo, por tal motivo se piensa que estas levaduras suelen ser colonizadores secundarios de lesiones de uñas producidas previamente: como traumatismos, eccemas o destrucción de las cutículas ^{1,4}.

En la infección por levaduras de las uñas o en la colonización secundaria, el origen de los microorganismos son el intestino, la boca y la vagina; lo que explicaría su mayor frecuencia en las uñas de las manos ^{4,15}.

En el año 2006, Negroni y col.⁴, hallaron *Candida* spp. en el 6,6% de las muestras examinadas de uñas. En 24 pacientes con paroniquia de uñas de mano *Candida* spp. se aisló sólo en el 4,5% de los casos .

Los HMND son un grupo muy heterogéneo de hongos y pertenecen a diferentes géneros, especies de microorganismos ambientales y son responsables del 2 al 20% de los aislamientos de muestras clínicas de las uñas. Algunos de ellos son encontrados como patógenos primarios de las uñas entre ellos el *Neoscytalidium dimidiatum*, pero una gran variedad de otros HMND como *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Curvularia* spp., etc. pueden causar onicomycosis o ser aislados de muestras clínicas a partir de distrofias ungueales ^{3, 16, 17}.

La interpretación de un cultivo positivo para HMND de muestra clínica de la uña es difícil. El desarrollo de estos hongos no es concluyente como agente etiológico de la lesión, puede tratarse de un contaminante ambiental de la superficie de la uña, de un colonizante de distrofias ungueales ocasionada por otras causas, o ser un invasor de la lámina ungueal que ocasiona micosis en una uña sana o previamente enferma. Estas onicomycosis se encuentran en adultos de ambos sexos con mayor prevalencia en ancianos con problemas ortopédicos y alteraciones vasculares periféricas ^{3, 15, 18}.

1-4- FORMAS CLINICAS.

El aspecto clínico de las onicomycosis dependen de la puerta de entrada, del agente infectante y del hospedero.

Roberts y Col. ^{11, 19} describen las siguientes formas clínicas para los dermatofitos y HMND:

1) ONICODISTROFIA SUBUNGUEAL DISTAL Y LATERAL (OSDL): es la forma clínica más común. La invasión fúngica se inicia en el hiponiquio y en el borde distal y lateral de la lámina ungueal y se extiende en forma progresiva hacia el sector proximal de la uña. La invasión fúngica del lecho ungueal es el estímulo para la producción de queratina ocasiona una hiperqueratosis subungueal y engrosamiento de la lámina desencadenando una distrofia total de la misma.

Clínicamente se traduce en paquioniquia, leuconiquia, distrofia ungueal y onicolisis.

Esta forma clínica es causada habitualmente por *T. rubrum*.

2) ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL (OBS): esta forma clínica representa del 2 al 10% de las onicomycosis. Se la ha denominado también leuconiquia tricofítica, (Jessner 1922), leuconiquia micótica, (Rost 1926); y onicomycosis blanca superficial, (Zaias 1972). Es más frecuente en uñas de pies y sobre todo las del hallux.

El agente etiológico suele ser el *T. mentagrophytes* y en menor proporción especies de *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium*.

Excepcionalmente las especies de *Candida* en niños puede originar esta forma clínica.

Se produce la invasión del estrato superficial de la lámina ungueal en cualquier sector, lateral, proximal, distal o central; con manchas blancas opacas en un área bien delimitada. En un inicio estas lesiones pueden ser punteadas, de bordes irregulares, únicas o múltiples que se van extendiendo y coalesciendo a medida que la invasión progresa. Luego la infección puede extenderse a través de la lámina ungueal e infectar el estrato corneo del lecho ungueal y el hiponiquio.

Una forma similar a la OBS es la onicomicosis negra superficial, (ONS); que se observa raramente y puede ser producida por algunas cepas de *T. rubrum* y *Neoscytalidium dimidiatum*.

- 3) ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL (OSP): llamada también onicomicosis subungueal blanca proximal. Se trata de una forma rara y puede ser ocasionada por especies de *Candida* y por dermatofitos como el *T. rubrum*. En esta forma clínica se invadiría la lúnula produciendo manchas blancas y destrucción de la placa ungueal en dicha porción. Actualmente, se la considera un signo de inmunodeficiencia que afecta a las uñas de pies y manos. Clínicamente se manifiesta por hiperqueratosis subungueal, onicomadesis leuconiquia, y destrucción de la lámina ungueal en el sector proximal.

Esta forma clínica se considera un marcador temprano de una probable infección por VIH. En un estudio realizado por Dompmartin y Col en 62 pacientes VIH-sida con onicomicosis 54 presentaron OSP (88.7%), y *T. rubrum* se halló en más de la mitad de los pacientes.

- 4) ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL (ODT): también llamada onicodistrofia total (OT). Es el estado final al que pueden llegar las tres formas precedentes, en especial OSDL. Hay afectación de la matriz ungueal y la totalidad de la uña está destruida apareciendo masas queratínicas friables. Si bien esta forma clínica puede ser ocasionada por cualquiera de los microorganismos que producen onicomicosis, la ODT es característica en las lesiones ungueales que acompaña a la candidiasis mucocutánea crónica.

- 5) ONICOMICOSIS ENDONIX (OE): es producida por la penetración distal de las hifas a la lámina ungueal sin invadir el lecho subungueal. La uñas se presentan blancas y opacas, comprometen todo el espesor de la uña y al pasar un bisturí se comprueba que todo el espesor de la lámina está comprometido. Esa forma de onicomicosis es originada por dermatofitos como el *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. soudanensis*.

Las onicomicosis causadas por especies de *Candida* pueden presentar otros patrones clínicos. Según Roberts y colaboradores podemos considerar a la:

a) ONICOMICOSIS ASOCIADA A PARONIQUIA CRÓNICA: la continua maceración de las manos en agua es el factor predisponente de la paroniquia crónica. Se ablanda la cutícula, se despega y el lecho ungueal se inflama pudiendo ser invadido por las levaduras. En el pliegue subungueal aparece un exudado blanco amarillento que contiene bacterias y levaduras. Esta presentación clínica suele aparecer más frecuentemente en uñas de manos.

Una característica importante a destacar es que la onixis candidiásica es dolorosa y se asocia en general a perionixis

b) ONICOMICOSIS DISTAL SECUNDARIA A CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA: representa el 1% de las onicomicosis. El microorganismo invade directamente la lámina ungueal y suele comprometer todo el espesor de la uña engrosando la lámina, se puede acompañar de onicogrifosis.

c) ONICOLISIS CANDIDIÁSICA: la lámina de la uña está separada del lecho ungueal y es más común en uñas de mano. La hiperqueratosis distal subungueal se visualiza como una masa amarilla grisácea despegada de la lámina ungueal ^{11, 19}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Hay varias patologías a tener en cuenta que pueden mimetizarse con la onicomicosis, por tal motivo se debe hacer diagnóstico diferencial con: psoriasis, liquen, infecciones bacterianas, dermatitis de contacto, onicodistrofia traumática, paquioniquia congénita, quistes mucoides y tumores del lecho de la uña ^{2, 11, 12}.

1-5- DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.

Aproximadamente el 50% de las distrofias ungueales están producidas por hongos, el tratamiento de las onicomicosis no debe ser instaurado solo en función de los datos clínicos. El costo del diagnóstico micológico siempre es inferior al de realizar un tratamiento innecesario.

En relación a los datos epidemiológicos, la procedencia del paciente puede orientar en la valoración de cultivos en especies poco frecuentes. Interesan los antecedentes de otras infecciones relacionadas como *tinea pedis*; contacto con posibles focos infectantes (personas o animales), la ocupación, antecedente de traumatismo ungueal, etc²⁰.

Estudio micológico: es indispensable para confirmar el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Consta del examen directo y el cultivo de la muestra obtenida.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA: la fase pre analítica es un paso crucial para establecer un diagnóstico correcto, la muestra obtenida deberá ser adecuada en calidad y en cantidad. El paciente debe tener una preparación previa a la toma de muestra (ver anexo 1).

Es de destacar que el examen micológico directo confirma la etiología micótica de la onixis, permitiendo iniciar el tratamiento antifúngico en forma inmediata y la identificación final del hongo causal solo se puede realizar mediante el cultivo.

EXAMEN DIRECTO: este es el estudio de primera línea en el diagnóstico de onicomycosis. Se realiza una preparación de las escamas obtenidas a partir de la muestra clínica con hidróxido de potasio, (KOH), al 20 o al 40% p/v y se visualiza al microscopio óptico o con contraste de fase. Puede utilizarse también blanco de Calcoflúor, pero requiere de un microscopio de fluorescencia.

La microscopia puede orientar sobre la etiología del agente fúngico; la observación de filamentos hialinos tabicados o artroconidios son sugestivos de dermatofitos; la presencia de hifas sinuosas, irregulares gruesas con o sin conidios, con o sin pigmento hacen sospechar la presencia de HMND; si se observan levaduras ovaladas con o sin pseudomicelio no pigmentadas dispuestas en acúmulos, induce a pensar un diagnóstico presuntivo de una onixis candidiásica.

CULTIVO: se efectúa en el medio de agar miel de Sabouraud con antibióticos como el cloranfenicol y la cicloheximida, pero es conveniente también el uso de medios sin cicloheximida para poder aislar HMND o levaduras. En general es difícil obtener el

agente causal y entre el 30 al 75% de las muestras el cultivo resulta negativo, por el escaso número y la baja viabilidad del agente etiológico. Este porcentaje de resultados negativos aumenta después de un tratamiento y es por esta situación que el examen microscópico directo es más importante que el cultivo.

Los cultivos se incuban a una temperatura de 28°C y se evalúan periódicamente hasta los 21 días.

Existe un medio selectivo para dermatofitos llamado DTM, (*dermatophyte test médium*), que está formado por una base de dextrosa, fitona y antibióticos, (cicloheximida, gentamicina y cloranfenicol), más un indicador de rojo fenol. El crecimiento de los dermatofitos hace virar el indicador de amarillo al rojo con una especificidad del 90 al 95%, sin embargo las características macro y microscópicas de las colonias no se observan bien.

Es necesario realizar una adecuada interpretación de los hongos aislados en las muestras micológicas. No todas las levaduras ni todos los HMND son patógenos. Por tal motivo, ante el aislamiento de hongos que forman parte de la biota ambiental se debe repetir el cultivo y obtener una muestra positiva con el mismo agente en más de dos ocasiones. La identificación en género y especie de dermatofitos y otros HMND se realiza en función de las características macro y micro morfológicas de las colonias, y en ciertas especies es necesario utilizar claves de identificación morfológica y pruebas bioquímicas adicionales.

La identificación de las levaduras se realiza también con el estudio macro y micro morfológico de las colonias, y para establecer el diagnóstico de especie se requieren otras pruebas adicionales, como presencia de tubos germinativos, clamidoconidios y ascosporas, pruebas bioquímicas de asimilación de carbohidratos, y el uso de medios cromogénicos, entre otros, para la identificación preliminar de algunas especies de *Candida* y la detección de infecciones mixtas por levaduras.

En resumen podemos decir que el diagnóstico micológico adquiere valor en el reconocimiento de la onicomycosis y que la identificación de los aislamientos fúngicos

debe realizarse a nivel de especie, ya que esta información es importante en los estudios epidemiológicos, la prevención y en ciertas especies para la orientación del tratamiento antifúngico.

El estudio histopatológico puede ser un instrumento importante en el diagnóstico al detectar el hongo mediante tinciones de hematoxilina y eosina, Gomori-Grocott, o ácido peryódico de Schiff (PAS), pero este procedimiento diagnóstico se utiliza luego de varios estudios micológicos negativos y con alta sospecha clínica de onicomicosis; y para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías ungueales ^{1, 20, 21, 22, 23}.

1-6- TRATAMIENTO.

La onicomicosis es una patología que no se resuelve en forma espontánea y el tratamiento es dificultoso y prolongado. En algunos casos al no obtener resultados en forma inmediata el paciente se desalienta. El tratamiento puede realizarse en forma tópica, sistémica, o la combinación de ambas ²⁴.

Dentro de la terapia tópica podemos mencionar el uso de antifúngicos sobre la lámina ungueal, la extirpación quirúrgica, desgaste mecánico y la ablación química de la uña.

La extirpación no es recomendable por ser una maniobra cruenta. El desgaste mecánico realizado por un podólogo, y la ablación química con urea al 40% asociado a un tratamiento sistémico puede ser muy eficaz.

La *tinea unguium* es una patología difícil de tratar, y parte de esta dificultad se debe a la existencia de acúmulos hiperqueratósicos presentes en la uña con gran cantidad de filamentos. Roberts y Evans le dieron el nombre de dermatofitoma subungueal. Estas estructuras dificultan la penetración de los distintos antifúngicos (25).

El tratamiento de las onicomicosis presenta tasas de fracaso terapéutico en alrededor del 25% y esto se debe a la farmacocinética de las drogas, los antecedentes del paciente en relación a otras patologías concomitantes, y/o incumplimiento del tratamiento ²⁶.

En función de la clínica se puede optar por un tratamiento tópico, sistémico, o combinado, y en función del agente etiológico se seleccionara el fármaco a usar.

La valoración de efectividad del tratamiento se realiza con criterios de la curación clínica (mejoría o desaparición de las lesiones) y micológica (negativización de los exámenes directos y cultivos).

1-6-1- TRATAMIENTO TÓPICO.

Este tratamiento como monoterapia está indicado en aquellos pacientes que tienen una afectación de la lámina ungueal menor a un 50%, en la OBS, y en aquellos pacientes en los que está contraindicado el tratamiento sistémico.

Se puede utilizar también como coadyuvante de la terapia sistémica.

En la actualidad se dispone de antifúngicos formulados en base de lacas consiguiendo que el principio activo contacte con la uña por más tiempo y a una concentración eficaz.

La amorolfina, perteneciente a la familia de las morfolinas, es un antifúngico de amplio espectro que se vehiculiza en forma de una laca al 5%. Se aplica una a dos veces por semana durante 6 meses en las onicomycosis de las manos y por 12 meses en las de los pies.

La laca ciclopiroxolamina es un antimicótico hidroxipiridinico también de amplio espectro; formulado a una concentración del 8% debe aplicarse cada 48 hs durante un mes y luego disminuir el número de aplicaciones a dos veces por semana durante el segundo mes, finalmente una vez por semana hasta cumplir seis meses de tratamiento.

La amorolfina y la ciclopiroxolamina son fungicidas con un amplio espectro hacia los hongos causantes de onicomycosis ^{1, 27, 28.}

1-6-2- TRATAMIENTO SISTÉMICO.

Los antifúngicos sistémicos utilizados clásicamente en el tratamiento de las onicomycosis como la griseofulvina y el ketoconazol se reemplazaron a partir de 1990 por nuevos principios activos que consiguen mejores resultados, con menor duración de tratamiento, y un mejor perfil de seguridad. Están bien demostrados la penetración y el depósito en la lámina ungueal del itraconazol, fluconazol, y terbinafina; aunque existen diferencias significativas entre ellos ¹¹.

1-6-2-1- ITRACONAZOL.

Es un compuesto triazólico de primera generación, actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, al impedir la transformación de lanosterol en ergosterol inhibiendo la acción de la 14-alfa demetilasa. Esta enzima es dependiente del citocromo P 450 y actúa a través del sistema enzimático CYP 3A 4 ¹.

Posee un amplio espectro de acción, ha sido empleado con buenos resultados en las micosis sistémicas endémicas. Tiene actividad fungistática sobre dermatofitos y clínicamente es activo en las onicomycosis por dermatofitos. Las especies del género *Candida* son sensibles al itraconazol ¹.

FARMACOCINÉTICA: el itraconazol se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, dependiendo del pH ácido y de su administración con una comida rica en lípidos y acompañada de una bebida cola o jugo de frutas. Se une en gran parte a proteínas plasmáticas, se metaboliza en hígado produciendo un metabolito activo, el hidroxitraconazol que tiene un amplio volumen de distribución.

Su vida media es de 17 h en dosis únicas y llega a 42 h con dosis repetidas. Se encuentra en pequeñas concentraciones en LCR y elevadas en tejidos queratinizados. Los niveles terapéuticos en piel persisten hasta 4 semanas y en uñas unos 6 meses después de interrumpido el tratamiento. Se excreta en mayor proporción por heces, en menor por orina y una parte por sebo cutáneo ^{15, 29, 30}.

ESPECTRO DE ACCIÓN: es efectivo sobre *Trichophyton* spp., *E. floccosum*, *Malassezia* spp., *Candida* spp., *Microsporium* spp. Se usa también para el tratamiento

de las micosis sistémicas endémicas, la candidiasis sistémica, la esporotricosis, etc. ^{1,}
^{2, 12}.

EFFECTOS ADVERSOS: se presentan en alrededor del 3 al 8% de los pacientes tratados con esta droga. Los más frecuentes son náuseas, diarrea, pirosis, disuria, prurito, exantemas cutáneos. En 1 a 2% hay aumento de los niveles de las aminotransferasas hepáticas y raras veces produce aumento de la urea ^{2, 12}.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: como otros compuestos azólicos, debido a la inhibición del citocromo P450 y sus enzimas CYP 3 A4 interactúa con numerosos medicamentos. Hay drogas que disminuyen la biodisponibilidad del itraconazol al reducir su absorción como los inhibidores de la bomba de protones (ranitidina y cimetidina), el sucralfato y la didanosina. La administración conjunta con astemizol, ciraprida y terfenadina produce efectos cardiotóxicos como prolongación del espacio Q-T en el electrocardiograma. El uso de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína disminuye la biodisponibilidad del itraconazol así también como la rifampicina. El itraconazol retarda el metabolismo de ciertos fármacos, aumentando su concentración en sangre y en los tejidos, como la ciclosporina A, la warfarina, las estatinas (aumenta el riesgo de rabdiomiolisis), los bloqueadores de canales de calcio, los glucocorticoides, la digoxina, la vincristina, y el tacrolimus. Los ansiolíticos midazolan, alprazolam, y triazolam prolongan su efecto cuando se dan conjuntamente con itraconazol ¹.

CONTRAINDICACIONES: durante el embarazo y lactancia, en enfermos con insuficiencia hepática no debe usarse esta medicación ^{1, 11}.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN EN ONICOMICOSIS: se puede utilizar en forma continua: 200 mg/día por 3 a 4 meses para uñas de pie y de 2 a 3 meses para uñas de mano, o en su modalidad pulsos que consiste en la administración de 200 mg/12 horas una semana al mes a lo largo de dos a tres meses para uñas de mano y tres a cuatro meses para uñas de pies.

No existen diferencias significativas con estos dos modos de tratamiento en relación a la curación de la uña ^{1, 2, 12, 31}.

1-6-2-2- FLUCONAZOL.

Es un compuesto triazólico, que actúa inhibiendo la 14-alfa demetilasa disminuyendo así la síntesis de ergosterol. Es muy activo *in vitro* frente a levaduras de los géneros *Candida* y *Cryptococcus*. La especie *Candida krusei* y algunos aislamientos de *Candida glabrata* son resistentes al fluconazol. Tiene cierta actividad sobre dermatofitos; y también es activo frente a *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides* spp. ^{1, 11}.

FARMACOCINÉTICA: Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Tiene una buena absorción digestiva, independientemente de las comidas y del pH gástrico. Puede ser administrado en enfermos que reciben antiácidos o antagonistas de receptores de la bomba de protones. Se une a proteínas plasmáticas en pequeña cantidad. Su vida media es de alrededor de 30 h, su metabolismo hepático es del 20%, dando origen a metabolitos inactivos. Se excreta en un 80% por vía renal y se depura por diálisis peritoneal y hemodiálisis. Alcanza concentraciones similares a la del plasma en LCR, esputo, vagina, saliva, humor vítreo, humor acuoso y orina. Logra buenos niveles en piel y uñas, penetra rápidamente y es eliminado lentamente; lo que permite una administración menos frecuente con una dosis más alta. En piel se detectan niveles altos hasta 10 días pos tratamiento ^{12, 23, 32}.

ESPECTRO DE ACCIÓN: la respuesta clínica al fluconazol en especies de *Candida*, *Cryptococcus* spp., *Coccidioides* spp. es del 70 a 90 %; y para dermatofitos y otros hongos filamentosos es de un 50 % ^{23, 31}.

EFFECTOS ADVERSOS: son similares a los del itraconazol pero menos frecuentes.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tratados con esta droga puede presentar aumento de las enzimas hepáticas en forma asintomática y transitoria.

Está contraindicada su administración en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia ^{1, 12}.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSA: produce aumento de la vida media de las sulfonilureas causando hipoglucemia. Al administrarse junto con la warfarina aumenta el tiempo de protrombina. Produce aumento en los niveles de fenitoína y benzodiazepinas. La rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de fluconazol.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN EN ONICOMICOSIS: se administra de 300 a 450 mg semanales entre 6 a 9 meses ^{11, 32}.

1-6-2-3- TERBINAFINA.

La terbinafina es un antifúngico sistémico perteneciente al grupo de las alilaminas que inhibe la síntesis de ergosterol. Actúa sobre la enzima escualenoepoxidasa impidiendo de esta forma la transformación del escualeno en lanosterol. Presenta con los azólicos sinergismo lo que permite su uso combinado en algunas infecciones ^{1, 12, 33}.

FARMACOCINÉTICA: presenta una buena absorción digestiva, con una biodisponibilidad mayor al 70 %, alcanza la concentración máxima 2 h después de su administración oral. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas en un 90%.

Se metaboliza en gran parte en hígado, donde se producen una serie de metabolitos inactivos y se acumula en tejido adiposo de donde se elimina en forma lenta. La eliminación de la terbinafina tiene un curso trifásico, en las dos primeras etapas se elimina la mitad de la droga en 24 h y el resto lo hace en 90 h. La excreción urinaria es del 80% y el 20% restante se elimina por heces.

La terbinafina se concentra rápidamente en la capa córnea de la piel, a donde llega a través de los capilares sanguíneos y por el sebo cutáneo. Se encuentra en los recortes de uña a partir del día 7 y permanece en la lámina ungueal aproximadamente 90 días después de interrumpido el tratamiento ^{23, 31}.

ESPECTRO DE ACCIÓN: es fungicida frente a gran número de dermatofitos, especies de *Aspergillus*, *Scopulariopsis brevicularis*; y tiene actividad fungistática para muchos

hongos miceliales como *Acremonium* spp., *Fusarium* spp., *Scytalidium* spp. Frente a hongos levaduriformes tiene una eficacia variable ^{12, 23, 31}.

EFFECTOS ADVERSOS: las reacciones adversas graves son muy poco frecuentes con esta droga. Las más comunes son las gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, dispepsia en un 4,9% de los casos, erupciones urticarianas en el 1,4%, elevación asintomática y transitoria de las enzimas hepáticas en un 3% de los tratados ^{12, 31}.

En escasos porcentajes de casos pueden encontrarse ageusia (0,3%) y alteraciones sanguíneas como neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia (0,4%) ^{12, 23, 31}.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: se metaboliza por enzimas de citocromo P 450 inhibiendo el sistema enzimático hepático representado por la isoenzima CYP2D6, inhibiendo la metabolización de todos los fármacos que usan ese sistema (cafeína y teofilina).

Esta droga aumenta la metabolización de la ciclosporina disminuyendo su biodisponibilidad en forma significativa. La terbinafina disminuye su biodisponibilidad con la rifampicina en tanto que aumenta su biodisponibilidad con la cimetidina. Este antifúngico disminuye también la metabolización de los antidepresivos tricíclicos, los beta-bloqueante y los inhibidores de la monoaminoxidasa de tipo B ³¹.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN EN ONICOMICOSIS: la dosis diaria habitual es de 250 mg para los adultos. En los niños la dosis para menos de 20 kg peso es de 62,5 mg/día; entre 20-40 kg se emplea 125 mg/día y en mayores de 40 kg se utiliza la dosis del adulto. Si se emplea la modalidad de pulsos, la dosis es de 500 mg 7 días al mes. Con respecto a esta modalidad de tratamiento algunos autores reportan que no está totalmente probada su eficacia, y sería necesario realizar más estudios al respecto para establecer la dosis adecuada y la duración del tratamiento ³⁴.

El tiempo de administración para las onicomicosis es de 8 a 12 semanas para uñas de manos y de 12 a 16 semanas para uñas de pies. Luego se interrumpe el tratamiento

durante tres meses y si el paciente aun presenta lesiones activas con examen micológico positivo se continúa el tratamiento durante 8 semana más ¹.

Svejgaard y col. estudiaron la efectividad de la terbinafina administrada durante tres meses en forma continua en todas las formas clínicas de onicomycosis y lograron la curación en el 40% de los pacientes. Esta droga resultó más eficaz que el placebo y la eficacia clínica y micológica no fue superior con tres meses adicionales de tratamiento (35). Un estudio realizado por Honeyman y col. en el que exclusivamente se incluyeron formas distales de onicomycosis por dermatofitos, al comparar el tratamiento de cuatro meses continuos de itraconazol 200 mg/día y terbinafina 250 mg/ día no encontraron diferencias clínicas significativas de curación a los ocho meses pos tratamiento (63% y 58% respectivamente ³⁶.

En un estudio multinacional multicéntrico a doble ciego, aleatorio y prospectivo, se comparó la eficacia y tolerabilidad de la terbinafina y el itraconazol en el tratamiento de onicomycosis de uñas de pie. Evaluó un total de 496 pacientes en seis países. La terbinafina se administró en forma continua por 12 o 16 semanas y el itraconazol se suministró en pulsos por tres o cuatro meses. Los pacientes se evaluaron a las 72 semanas y se concluyó que la administración continua de terbinafina es más efectiva que el itraconazol, no se hallaron diferencias significativas en los perfiles de seguridad entre ambas drogas ³⁷.

En pacientes con onicomycosis por dermatofitos Degreef y col ³⁸. realizaron un estudio comparativo con terbinafina e itraconazol administrada en forma continua durante 12 semanas y con 36 semanas de seguimiento post tratamiento. Los resultados para ambas drogas fueron similares con un porcentaje de curación de 61% *versus* 67% y con análogos porcentajes de efectos adversos (23% vs. 22%) respectivamente .

Warshaw y col ³⁹. realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego comparando terbinafina continua vs. terbinafina pulsos en dos grupos de pacientes con onicomycosis por dermatofitos durante tres meses o tres ciclos respectivamente con 18 meses de seguimiento. Los resultados arrojaron una eficacia superior de la terbinafina

administrada en forma continua en relación a la terbinafina administrada en pulsos. Sobre la uña tomada como órgano blanco: 70,9% (105/148 pacientes) para terbinafina continua, y 58,7% (84/148 pacientes) para terbinafina pulsos .

1-6-3- TRATAMIENTO COMBINADO.

La terapia combinada de un antifúngico por vía oral y otro de administración tópica ha mostrado un efecto sinérgico en especial con el empleo en forma tópica de la amorolfina o la ciclopiroxolamina.

La asociación de dos antifúngicos orales en forma secuencial como itraconazol y terbinafina puede ser de utilidad en onicomycosis resistentes a una de las drogas. Gupta y col. hicieron un ensayo clínico de asignación aleatoria en el que evaluaron el uso del tratamiento secuencial de dos pulsos de itraconazol, seguidos por uno o dos pulsos de terbinafina, en comparación con tres o cuatro pulsos con terbinafina.

Encontraron que a las 72 semanas las tasas de curación micológica y clínica eran de 72% vs. 48,9% y de 56% vs. 38,9% respectivamente ³⁴.

1-6-4- TRATAMIENTO CON LASER.

Recientemente se comenzó a utilizar terapia fotodinámica en el tratamiento de onicomycosis resistentes a los distintos antifúngicos. Se emplea el láser Nd: Yag de 1064 nm. Es una terapia que requiere de estudios comparativos y a largo plazo para evaluar su eficacia ⁴⁰.

1-6-5- EFICACIA A LOS TRATAMIENTOS EN LAS ONICOMICOSIS.

Para medir la eficacia de los tratamientos antimicóticos se ha utilizado un método ideado por Zaias y Drachman, que consiste en realizar una marca en la unión de la uña enferma y la sana (Figura 1) y medir de manera periódica el desplazamiento distal

de la marca, que indicaría el crecimiento de la uña sana y la reducción del tamaño de la parte infectada ¹². Se habla de curación clínica cuando hay desaparición de los síntomas, o las lesiones residuales son menores al 10%, y de curación micológica cuando hay ausencia de elementos fúngicos en el examen directo y el cultivo.



Figura 1. En la OSDL se observa una marca (negra) que separa la parte de uña atacada por el hongo y la porción proximal (sana).

1-7- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Las onicomicosis constituyen el proceso patológico más frecuente en las uñas y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas.

En la actualidad se dispone de numerosos antifúngicos para tratar dicha patología. Pero su tratamiento sigue siendo un reto terapéutico complejo determinado por las interacciones farmacológicas, los efectos colaterales ocasionados por los diversos medicamentos y el costo económico para el paciente.

La terbinafina es una de las drogas utilizada para esta enfermedad, la misma tiene buena absorción digestiva, amplia distribución en los tejidos, en especial en piel y anexos, buen perfil de tolerancia y menos interacciones con otras drogas que los componentes azólicos. Por tales motivos, se considera importante valorar la efectividad de las dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina, en forma continua y en pulsos, con el objetivo de comparar la eficacia de estos dos tratamientos y así contribuir a tomar una decisión terapéutica adecuada que para el paciente represente el menor costo económico posible, con el mínimo de efectos colaterales y una efectividad adecuada.

1-8- HIPOTESIS

En el tratamiento de la onicomicosis se utiliza el itraconazol con actividad probada en las onicomicosis por dermatofitos en sus dos modalidades (en pulso y continua). Sin embargo el azol presenta mayores interacciones medicamentosas y efectos adversos. La terbinafina se prescribe en el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos, pero existen un número limitado de estudios que comparan las dos modalidades de administración de este antifungico y con resultados no concluyentes. Considero que la terbinafina en pulso es tan efectiva como la administrada en forma continua.

2- OBJETIVOS

2-1- OBJETIVO GENERAL.

Comparar la efectividad de la terbinafina en pulsos y en forma continua en pacientes con onicomycosis por dermatofitos en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires.

2-2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir las características socio demográficas de la muestra en estudio.
- Valorar el examen directo en sus distintas modalidades (microscopia óptica convencional, contraste de fase y de fluorescencia con blanco de Calcoflúor y el cultivo en el diagnóstico de las onicomycosis.
- Determinar los agentes fúngicos prevalentes en las onicomycosis por dermatofitos.
- Determinar la asociación de onicomycosis con rango etario, nacionalidad y actividad laboral.
- Analizar la efectividad terapéutica tanto clínica como microbiológica de dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina.
- Analizar la efectividad de la terbinafina en las diferentes formas clínicas de las onicomycosis por dermatofitos.
- Evaluar los efectos adversos de la modalidad en pulso y de la administración en forma continua de la terbinafina.

3- MATERIALES Y MÉTODOS

3-1- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se desarrolló un estudio prospectivo, experimental, individual y de equivalencia en el cual se evaluó la efectividad clínica y microbiológica de dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina en pacientes con onicomycosis por dermatofitos en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires del 1 de octubre del 2013 al 13 de mayo del 2014.

3-2- POBLACIÓN Y MUESTRA.

La población blanco de este estudio fueron las personas que concurrieron al Hospital Enrique Tornú.

La muestra se obtuvo en los pacientes que consultaron al servicio de dermatología del mencionado hospital. Aquellos pacientes que presentaron confirmación por examen directo de onicomycosis compatible con dermatofitos y aceptaron voluntariamente participar se enrolaron en el presente protocolo.

3-3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con un peso igual o mayor a 40 kg.
- Pacientes con edades comprendidas entre 10 y 60 años.
- Pacientes sin tratamiento antifúngico local por lo menos por un mes y sin tratamiento antifúngico oral por lo menos por seis meses.
- Pacientes que presentaron examen microscópico directo positivo para hifas de un dermatofito.

3-4- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con un peso menor de 40 kg.

- Pacientes mayores de 60 años (por frecuencia de patología asociada).
- Pacientes menores de 10 años.
- Pacientes en tratamiento que no hubieren suspendido las drogas antifúngicas locales con un lapso menor a un mes y los antifúngicos orales con un lapso menor a 6 meses.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con alteraciones vasculares periféricas, DBT (diabéticos), alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas, alteraciones renales, liquen, psoriasis, lupus eritematoso sistémico.
- Pacientes con antecedentes de sensibilidad a la terbinafina.
- Pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes, cimetidina, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos o beta-bloqueantes.

3-5- MATRIZ DE VARIABLES.

Se definió una serie de variables en forma teórica y operativa, definiendo una valoración posible para cada una de ellas. (Ver anexo 2).

3-6- ANÁLISIS.

Se realizaron tablas uni y bi variadas con las distintas variables. Se analizaron su significancia estadística con pruebas adecuadas al tipo de variable utilizada.

3-7- ASPECTOS OPERATIVOS.

A todo paciente con un peso igual o mayor a 40 kg y con una edad entre 10 y 60 años que consultó en el servicio de dermatología del hospital Enrique Tornú entre el 1 de octubre del 2013 y el 13 de mayo del 2014 con manifestaciones clínicas de onicomycosis en uñas de los pies y/o de las manos se le confeccionó una historia clínica, se le pidió un examen de sangre (hemograma, lípidograma, glucemia, uremia,

creatinina, hepatograma y test de embarazo en pacientes femeninas en edad fértil) y un examen de orina. Dichos estudios se realizaron en el laboratorio del hospital E. Tornú.

Se realizó un examen micológico que constó de un examen directo y cultivo. Para realizar dicho estudio se le dio a cada paciente en forma escrita el instructivo correspondiente. (Ver anexo 1).

La muestra se obtuvo por raspado ungueal con cureta de Broq, sindesmótomo, u hoja de bisturí de acuerdo a la forma clínica presentada (ver anexo 1). El procesamiento de las muestras se realizó en el Centro de Micología de la Facultad de Medicina UBA.

Con las escamas de uñas se realizó un examen directo (KOH al 40% y blanco de Calcoflúor al 0,04%). El mismo preparado se observó con microscopio óptico convencional (MOC), con microscopio de contraste de fase (MCF) y microscopio de fluorescencia (MF). La muestra se sembró en medios de Sabouraud glucosa y lactimel con el agregado de cloranfenicol al 0,5% p/v (ver anexo 3). Se incubaron en estufa a 28 °C. Los mismos se controlaron una vez por semana durante 21 días.

Aquel paciente cuyo resultado del examen directo fue compatible con dermatofitos, y que cumplió con los criterios de inclusión se lo enroló en forma voluntaria, previa explicación del ensayo clínico y firma del consentimiento informado.

Se le instauró tratamiento con terbinafina a todos los pacientes cuyo examen micológico directo fue compatible con dermatofitos y se continuó con dicho tratamiento si el resultado del cultivo confirmó el diagnóstico o si el mismo fue negativo o contaminado.

Se asignaron a los pacientes en dos grupos en forma aleatoria simple, a los cuales se les administró la terbinafina. A uno de los grupos el antifúngico se le suministró en la modalidad en pulsos y al otro en forma continua.

La forma continua consistió en la toma de terbinafina 1 comprimido de 250 mg una vez por día, durante 16 semanas y la forma en pulso se fundamentó en la administración de 2 comprimidos de 250 mg por día durante 7 días, descansando 21 días (un pulso) y

repetiendo la toma nuevamente durante 7 días para luego suspender por 21 días y así sucesivamente para completar un total de 4 pulsos.

Los pacientes fueron controlados clínicamente una vez por mes tomando como órgano blanco la uña más afectada y se les solicitó un examen de sangre de control después de culminado el tratamiento.

La mejoría clínica se evaluó inmediatamente después de terminado el tratamiento y a los tres meses de culminado el mismo.

Para dicha evaluación se utilizó el método ideado por Zaias y Drachman que consistió en realizar una marca en la unión de la uña enferma y la sana (Figura 1); medir de manera periódica el desplazamiento distal de la misma que indica la reducción del tamaño de la parte enferma o comprometida por el hongo.

Esta evolución clínica se la expreso a través de una variable dándole un valor posible:

- Cura completa (CC): regeneración total de la lámina ungueal.
- Mejoría marcada (MM): regeneración de al menos el 70% de la lámina ungueal.
- Mejoría (M): regeneración del 40 al 70% de la uña afectada.
- Leve mejoría (ML): menos del 40% de regeneración.
- Sin cambios (SC): ausencia de cambios o exacerbación de la enfermedad.

Con respecto a la curación microbiológica:

En el control que se realizó a los tres meses, de concluido el tratamiento, se consideró a la ausencia de dermatofitos en el estudio directo como microbiológicamente curado. Si el estudio fue positivo para dermatofitos como el período pactado para esta investigación había expirado se decidió tomar otras medidas en relación a su tratamiento. Si se observó una mejoría clínica, se decidió seguir 8 semanas más con terbinafina. En el caso de que la misma no hubiese sido favorable se roto el antifúngico a itraconazol.

3-8- ALEATORIZACIÓN.

Se realizó la asignación de dos grupos de estudio en forma aleatoria simple.

3-9- ASPECTOS ÉTICOS.

- Enrolamiento de pacientes en forma voluntaria.
- Explicación mediante consentimiento informado, que fue realizado por el investigador.
- Los pacientes que no entraron en protocolo recibieron tratamiento habitual según el consenso del servicio
- El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital E. Tornú.

4- RESULTADOS

4-1- Características poblacionales y clínicas de los pacientes estudiados.

4-1-1- Características de la población estudiada.

Se estudiaron 103 pacientes, 75 del sexo femenino (72,8%) y 28 del sexo masculino (27,2%) que se distribuyeron en edades entre 12 a 59 años, con una media de 38,8 años (Tabla 1). Se puede apreciar que los varones presentaron la onicomycosis en forma más temprana que las mujeres (la diferencia de medias es estadísticamente significativa [Test t $p=0,0145^1$], y su distribución etaria algo más heterogénea (coeficiente de variación masculino = 38% vs femenino = 29%).

Tabla 1. Distribución de la edad (en años) de los participantes del estudio, según sexo.

Edad	Femenino	Masculino	Total
Media	40,7	33,7	38,8
Mediana	43	31	40
Moda	45	22; 31	45
Rango	12- 59	14-59	12-59
Desvío Estándar	11,7	12,8	12,4

La Tabla 2 muestra las características sociodemográficas de los participantes, según sexo, a través de las variables recabadas en el estudio. Se vuelve a observar la diferencia de edad entre sexos, antes comentada. Puede observarse también que, luego de la argentina (45,6%), la nacionalidad más frecuente presentada entre los participantes fue la peruana (35%). Las diferencias de nacionalidad entre sexos resultaron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher $p= 0,046$). No existieron diferencias significativas en la distribución de ambos tratamientos (continuo y pulsos) entre sexos (Test de Chi² de Pearson $p= 0,615$). Con respecto a las profesiones, en el sexo femenino son más frecuentes el servicio doméstico y las amas

¹ Test t para dos muestras con diferente varianza. Resultado para prueba de dos colas (la diferencia de medias es estadísticamente diferente de 0)

de casa (53% de las participantes). En cambio, los obreros textiles presentan la mayor frecuencia entre los hombres (25% de los participantes). La muestra utilizada en este estudio no permite levantar hipótesis acerca de alguna relación existente entre el trabajo y la patología estudiada.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los participantes del estudio, según sexo.

Características sociodemográficas	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grupo etario						
10 a 14	3	4,0	2	7,1	5	4,9
15 a 19	2	2,7	0	0,0	2	1,9
20 a 24	4	5,3	6	21,4	10	9,7
25 a 29	4	5,3	3	10,7	7	6,8
30 a 34	8	10,7	6	21,4	14	13,6
35 a 39	9	12,0	2	7,1	11	10,7
40 a 44	11	14,7	3	10,7	14	13,6
45 a 49	12	16,0	1	3,6	13	12,6
50 a 54	14	18,7	3	10,7	17	16,5
55 a 59	8	10,7	2	7,1	10	9,7
Nacionalidad*						
Argentina	33	44,0	14	50,0	47	45,6
Peruana	30	40,0	6	21,4	36	35,0
Boliviana	4	5,3	7	25,0	11	10,7
Paraguaya	6	8,0	1	3,6	7	6,8
China	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Uruguaya	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Tratamiento**						
Continuo	39	52,0	13	46,4	52	50,5
Pulsos	36	48,0	15	53,6	51	49,5
Profesión						
Servicio doméstico	25	33,3	0	0,0	25	24,3
Ama de casa	15	20,0	0	0,0	15	14,6
Estudiante	9	12,0	3	10,7	12	11,7
Empleada/o	9	12,0	3	10,7	12	11,7
Textil	1	1,3	7	25,0	8	7,8
Operaria/o	2	2,7	1	3,6	3	2,9
Albañil	0	0,0	3	10,7	3	2,9
Chapista	0	0,0	2	7,1	2	1,9
Otras	14	18,7	9	32,1	23	22,3
Total	75	100,0	28	100,0	103	100,0

* Diferencia entre sexos estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher $p= 0,046$).

** Diferencia entre sexos sin significación estadística (Test de Chi^2 de Pearson $p= 0,615$).

4-1-2- Antecedentes clínicos obtenidos de las respectivas Historias Clínicas.

Tabla 3. Enfermedades concomitantes referidas por o encontradas en los participantes, según sexo.

Enfermedades concomitantes	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
No refiere/No presenta	51	68,0	21	75,0	72	69,9
Hipotiroidismo*	9	12,0	0	0,0	9	8,7
HTA**	4	5,3	1	3,6	5	4,9
Gastritis	1	1,3	2	7,1	3	2,9
Anemia	2	2,7	0	0,0	2	1,9
Asma	1	1,3	1	3,6	2	1,9
EPOC	2	2,7	0	0,0	2	1,9
Hipercolesterolemia	1	1,3	1	3,6	2	1,9
VIH	0	0,0	2	7,1	2	1,9
Artrosis	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Glaucoma, artrosis	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Hipertiroidismo	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Osteopenia	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Total general	75	100,0	28	100,0	103	100,0

* Un caso con Hipercolesterolemia, otro con rosácea y otro con talasemia.

** Un caso con Asma y otro con SUH.

Se puede apreciar (Tabla 3) que, en ambos sexos, los participantes que no refirieron o no presentaron patologías concomitantes fueron los más frecuentes. El hipotiroidismo fue la patología concomitante más frecuente en las mujeres.

En la Tabla 4 se observa la medicación que tomaban los participantes al ingreso al tratamiento de su onicomicosis.

Tabla 4. Fármacos consumidos referidos por los participantes, según sexo.

Fármaco referido	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
No refiere	52	69,3	22	78,6	74	71,8
Levotiroxina	7	9,3	0	0,0	7	6,8
Omeprazol	1	1,3	2	7,1	3	2,9
Enalapril	1	1,3	1	3,6	2	1,9
Budesonide, Tiotropio	2	2,7	0	0,0	2	1,9
Calcio, Vit D	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Rosuvastatina, AAS, Melatonina	0	0,0	1	3,6	1	1,0
Atorvastatina	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Glucosamina	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Fluticasona salmeterol	0	0,0	1	3,6	1	1,0
Antirretrovirales	0	0,0	1	3,6	1	1,0
AINE	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Amlodipina	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Anticonceptivos orales	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Atenolol, deltisona	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Danantizol	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Levotiroxina, ac folico	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Levotiroxina. fluvastatina	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Lisinopril	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Salbutamol	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Total general	75	100,0	28	100,0	103	100,0

4-1-3- Manifestaciones clínicas de las onicomicosis.

Las formas clínicas de onicomicosis que se observaron pueden verse en la Tabla 5.

Las formas más prevalentes fueron OSDL (61,2%) y ODT (35,9%) (Figura. 2). Esta frecuencia se presenta en forma similar entre hombres y mujeres, sin diferencia estadística entre sexos (Test exacto de Fisher $p=0,931$). Cabe destacar que no se observaron las formas clínicas OBS y OSP en hombres. (Figura.2).



Figura 2. Formas clínicas de onicomicosis: OBS, ODT y OSDL. La marca negra señala la unión de la uñas sana con la enferma.

Tabla 5. Formas clínicas de onicomicosis presentes, según sexo.

Formas Clínicas	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
OSDL	46	61,3	17	60,7	63	61,2
ODT	26	34,7	11	39,3	37	35,9
OBS	2	2,7	0	0,0	2	1,9
OSP	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Total general	75	100,0	28	100,0	103	100,0

Al considerar la afectación ungueal, observamos que la uña del hallux estuvo comprometida en el 93,2% de los casos (Tabla 6) y tenían los pacientes en estudio en promedio 3,3 uñas afectadas. No existen diferencias significativas entre sexos (Test exacto de Fisher $p=0,589$).

Tabla 6. Afectación ungueal más frecuente, según sexo.

Uña más afectada	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hallux derecho	43	57,3	18	64,3	61	59,2
Hallux izquierdo	27	36,0	8	28,6	35	34,0
2da. uña pie derecho	1	1,3	1	3,6	2	1,9
3era. uña pie derecho	2	2,7	0	0,0	2	1,9
2da. uña pie izquierdo	1	1,3	0	0,0	1	1,0
4ta. uña pie izquierdo	0	0,0	1	3,6	1	1,0
3era. uña pie izquierdo	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Total general	75	100,0	28	100,0	103	100,0

El 68,9% de los pacientes tenían solamente onixis en las uñas de pie y el resto presentó, además, lesiones fúngicas en plantas de pie (22,3%), plantas de pie más otra región (muslo, interdigital o palmas) (4,9%), región crural (1,9%), uñas de mano (1%) e intertrigo digital (1%) (Tabla 7). Las frecuencias entre sexos fueron diferentes, en forma estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher $p=0,016$), observándose mayor frecuencia de compromiso interdigital y crural en hombres.

Tabla 7. Otras afecciones de piel presentes en los participantes, según sexo.

Otras afecciones de piel	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
No presentó	55	73,3	16	57,1	71	68,9
Plantas	16	21,3	7	25,0	23	22,3
Plantas, interdigital	1	1,3	2	7,1	3	2,9
Región crural	0	0,0	2	7,1	2	1,9
Intertrigo interdigital	1	1,3	0	0,0	1	1,0
UM	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Plantas, muslo	1	1,3	0	0,0	1	1,0
Plantas, palmas	0	0,0	1	3,6	1	1,0
Total general	75	100,0	28	100,0	103	100,0

4-2- Estudios microbiológicos.

4-2-1- Estudio de la microscopia óptica convencional, de contraste de fase y de fluorescencia en el diagnóstico de las onicomicosis por dermatofitos.

Se realizó el estudio en el total de pacientes enrolados (103). Al considerar el diagnóstico microbiológico por microscopia óptica convencional (MOC), microscopia de contraste de fase (MCF) y microscopia por fluorescencia (MF) con blanco de Calcoflúor, observamos que la MF corroboró el diagnóstico clínico en el 100% de las muestras estudiadas y en las formas clínicas analizadas, al permitir la observación de los filamentos tabicados hialinos característicos del compromiso fúngico (Tabla 8 y Figura 3).

Tabla 8. Observación de filamentos hialinos tabicados en las diferentes formas clínicas de onicomicosis con distintas microscopias de diagnósticos (MOC; MCF y MF).

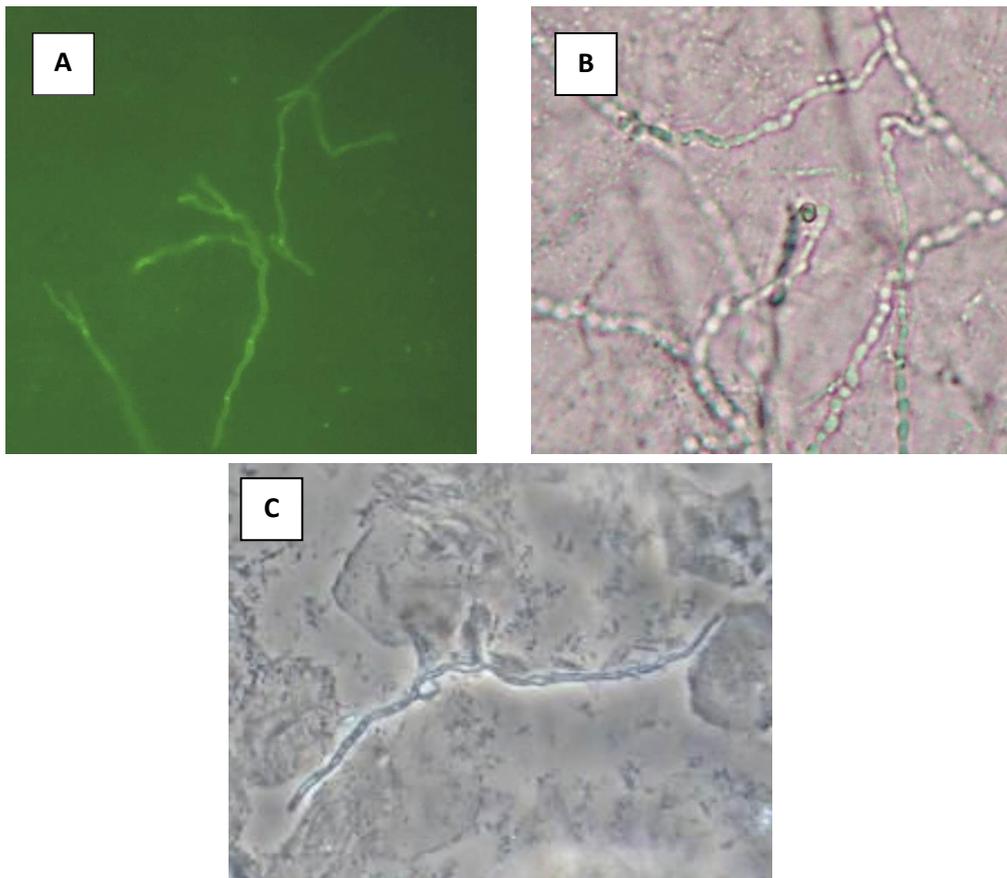
Forma clínica	MOC	MCF	MF	Total
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
OSDL	54,0 (34)	68,3 (43)	100 (63)	100 (63)
ODT	78,4 (29)	83,8 (31)	100 (37)	100 (37)
OBS	50,0 (1)	50,0 (1)	100 (2)	100 (2)
OSP	0 (0)	100,0 (1)	100 (1)	100 (1)
Total general	62,1 (64)	73,8 (76)	100 (103)	100 (103)

Al analizar la sensibilidad de los medios diagnósticos antes mencionados se observa que la MCF constituye una alternativa de mayor sensibilidad que la MOC (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de la sensibilidad entre MCF y MOC

Método	Sensibilidad	IC 95%
MF	100%	-
MCF	73,8%	64,0% - 81,7%
MOC	62,1%	52,0% - 71,4%

Figura 3. Observación de filamentos de dermatofitos 40x A- MF, B- MOC y C- MCF



4-2-2- Cultivo del material clínico de las onicomicosis.

Los cultivos fueron positivos en 41,7% (43/103) de los pacientes (Tabla 10). *T. rubrum* (Figura 4) y *T. mentagrophytes* (Figura 5) desarrollaron en el 35,9% y en el 5,8% respectivamente.

Al considerar las formas clínicas de onicomicosis (OSDL, ODT) y la recuperación de los agente etiológicos por cultivo observamos que *T. rubrum* se aisló en porcentajes semejantes en la OSDL y en la ODT, mientras que *el T. mentagrophytes* se cultivó en mayor proporción a partir de la ODT. En tanto en las formas OSP y OBS no obtuvimos rescate fúngico por cultivo (Tabla 10).

Tabla 10. Aislamiento por cultivo de especies fúngicas según forma clínica (OSDL, ODT, OBS y OSP).

Forma clínica	Especies fúngicas en las onicomicosis			TOTAL % (n)
	<i>T. rubrum</i> % (n)	<i>T. mentagrophytes</i> % (n)	Negativo % (n)	
OSDL	36,5 (23)	4,8 (3)	58,7 (37)	100 (63)
ODT	37,8 (14)	8,1 (3)	54,1 (20)	100 (37)
OBS	0	0	2	100 (2)
OSP	0	0	1	100 (1)
TOTAL	35,9 (37)	5,8 (6)	58,3 (60)	100 (103)

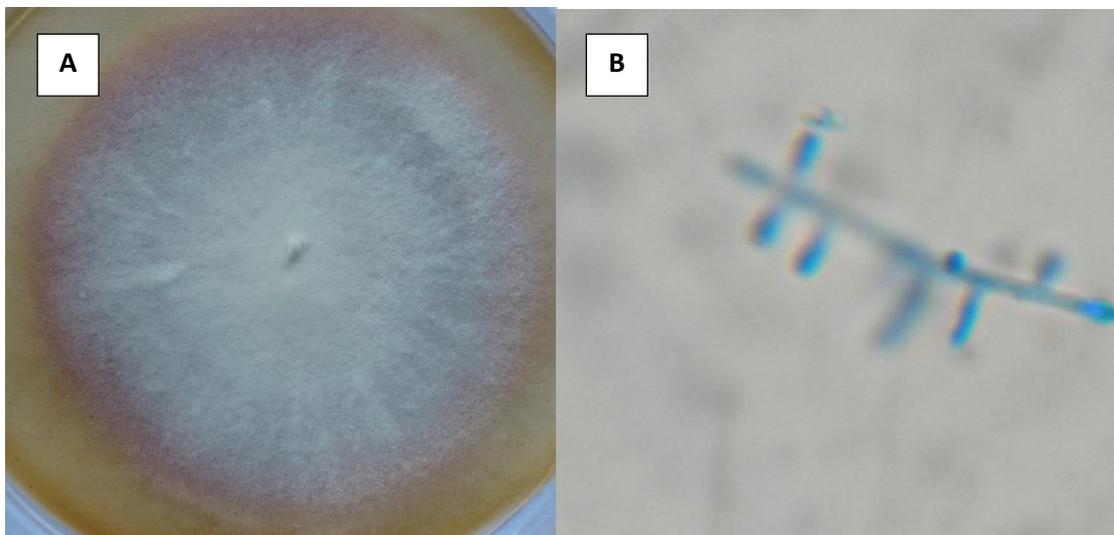


Figura 4. *Trichophyton rubrum*. **A-** observación macromorfológica en Sabouraud glucosa **B-**observación micromorfológica 100x.

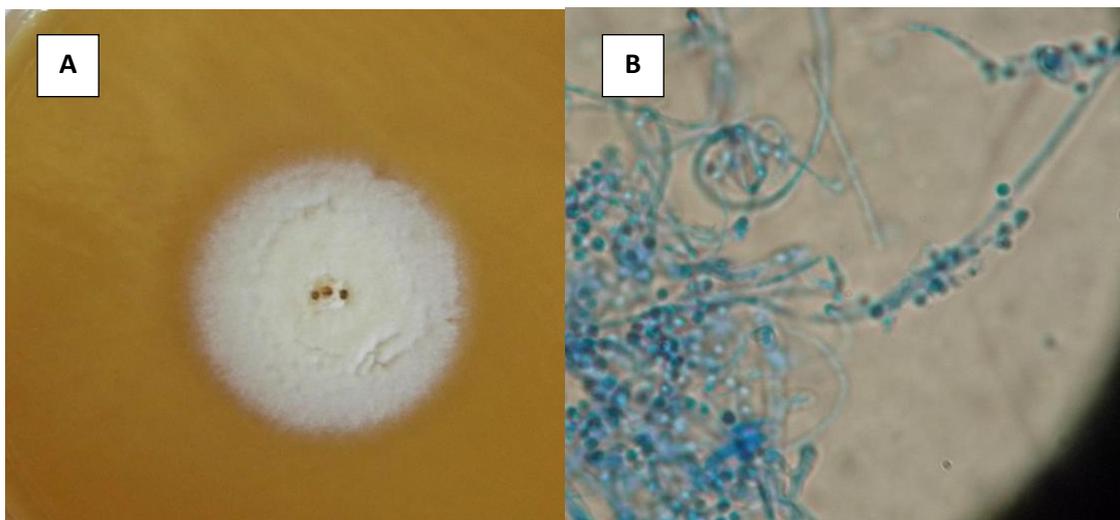


Figura 5. *Trichophyton mentagrophytes*. **A-** observación macromorfológica en Sabouraud glucosa. **B-**observación micromorfológica 40x.

4-3- Efectividad terapéutica.

4-3-1- Efectividad clínica de las dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina (pulso vs continua).

Un total de 103 pacientes se enrolaron al iniciar el tratamiento de su onicomicosis. Se les administró terbinafina en forma continua a n=52 y en pulso n=51 pacientes.

A los controles del tratamiento concurren en la modalidad continua 49 pacientes al primero, 45 al segundo, 37 al tercero y 36 pacientes al cuarto control. En la modalidad en pulso, también hubo deserciones, así al primer control concurren 47 pacientes, al segundo 44, 37 al tercero y 33 pacientes al cuarto control (Tabla 11).

Es de destacar que 7 pacientes de la modalidad continua de administración de la terbinafina (6,8%) fueron sacados del presente protocolo por sus efectos adversos a esta droga o modalidad de administración. (Un paciente padeció elevación de las transaminasas, dos pacientes disgeusia y 4 pacientes alteraciones gastrointestinales).

Tabla 11. Adherencia al tratamiento (terbinafina en pulso vs. continua) en función de los pacientes que se enrolaron en este protocolo y que concurren a los controles.

Terbinafina	Pulso					Continuo				
	OSDL	ODT	OSP	OBS	Total	OSDL	ODT	OSP	OBS	Total
Enrolados	29	20	1	1	51	34	17	0	1	52
1° control	27	18	1	1	47	31	17	0	1	49
2° control	24	18	1	1	44	29	16	0	0	45
3° control	19	17	0	1	37	23	14	0	0	37
4° control	17	15	0	1	33	22	14	0	0	36

Estadísticamente, las proporciones de pacientes enrolados según las diferentes formas clínicas se mantuvieron semejantes al inicio y al fin del estudio; o sea, las pérdidas (abandono y exclusión por efectos adversos) no produjeron un desbalance al momento del análisis (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación entre frecuencia de pacientes al inicio y al fin del estudio según formas clínicas.

Formas clínicas	Inicio		Fin	
	n	%	n	%
OSDL	63	61,2	40	58,0
ODT	37	35,9	28	40,6
OBS	2	1,9	1	1,4
OSP	1	1,0	0	0,0
Total general	103	100,0	69	100,0

Test exacto de Fisher p=0,904

Los análisis se realizaron partir de los 33 pacientes de la modalidad en pulso y de los 36 en forma continua debido a la deserción a los controles. En la tabla 13 y 14 se observa el efecto logrado de la terbinafina al término de su administración en su modalidad continua o pulso sobre las formas clínicas OSDL (con distintos grados de compromiso de la uña) y ODT. Se observó una sola forma OBS que adhirió al tratamiento de terbinafina en pulso. A la cura completa, (CC) de las onicomicosis OSDL con la administración de terbinafina en forma continua llegó el 21,6% (5/23) en tanto que en forma de pulso lo alcanzaron el 47,1% (8/17). Sin cambios clínicos de la onicomicosis OSDL se observó en ambas modalidades de administración del antifúngico en un paciente.

Con respecto a la forma clínica ODT observamos que la CC se logró en 7,6% (1/13) en forma continua de terbinafina y en ninguno de los pacientes tratados en pulso (Tabla 13 y 14).

Tabla 13. Control clínico realizado al final el tratamiento con terbinafina en la modalidad continua.

Forma clínica*	Compromiso ungueal	Respuesta a terbinafina continua			
		M ¹	MM ²	SC ³	CC ⁴
OSDL (n=23)	10 a 49%	2	4	1	4
	50 a 79%	6	2		1
	80 a 90%	2	1		
	Total en %	43,5	30,4	4,3	21,7
ODT (n=13)	100%	6	6		1
	Total en %	46,2	46,2		7,6

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa.

Tabla 14. Control clínico realizado al final el tratamiento con terbinafina en la modalidad pulso.

Forma clínica*	Compromiso ungueal	Terbinafina en pulso			
		M ¹	MM ²	SC ³	CC ⁴
OSDL (n=17)	10 a 49%	1		1	6
	50 a 79%	1	3		2
	80 a 90%		3		
	Total en %	11,8	35,2	5,9	47,1
ODT (n=15)	100%	7	6	2	
	Total en %	46,7	40	13,3	
OBS (n=1)	100%		1		
	Total en %		100		

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa.

Los controles clínicos realizados a los tres meses de interrumpir el tratamiento tanto en la modalidad de administración de la terbinafina continua como en pulso se observan en las Tablas 15 y 16. En la forma clínica OSDL llegaron a la CC el 56,5% (13/23) cuando el antimicótico es administrado en forma continua, en tanto que en forma de pulso alcanzaron el mismo criterio de curación el 70,6% (12/17). Al analizar la forma clínica ODT encontramos la CC en el 23,1% (3/13) y en el 13,3% (2/15) de los

pacientes con terbinafina en forma continua y pulso respectivamente. Además, señalamos que SC solo se observó en el 13,3% (2/13) de los pacientes con el antimicótico administrado en pulso.

Tabla 15. Control clínico realizado luego de tres meses de finalizar el tratamiento con terbinafina en la modalidad continua.

Forma clínica*	Compromiso ungueal	Terbinafina continua			
		M ¹	MM ²	SC ³	CC ⁴
OSDL (n=23)	10 a 49%		1	1	9
	50 a 79%	3	3		3
	80 a 90%	1	1		1
	Total en %	17,4	21,8	4,3	56,5
ODT (n=13)	100%	5	5		3
	Total en %	38,5	38,5		23,1

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa.

Tabla 16. Control clínico realizado luego de tres meses de finalizar el tratamiento con terbinafina en la modalidad pulso.

Forma clínica*	Compromiso ungueal	Terbinafina en pulso			
		M ¹	MM ²	SC ³	CC ⁴
OSDL (n=17)	10 a 49%		1	1	6
	50 a 79%		1		5
	80 a 90%		2		1
	Total en %	0	23,5	5,9	70,6
ODT (n=15)	100%	4	7	2	2
	Total en %	26,7	46,7	13,3	13,3
OBS (n=1)	100%				1
	Total en %				100

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa.

4-3-2- Efectividad microbiológica de las dos modalidades diferentes de administración de la terbinafina (pulso vs continua).

Los pacientes tratados con terbinafina con modalidad en pulso (n= 33) fueron controlados microbiológicamente a los tres meses de su tratamiento encontrándose que la OSDL presentó un 11,8% de exámenes directos positivos con KOH al 40% p/v y concordando con la clínica de SC o de MM, en tanto que aquellos pacientes con cura completa (CC) no manifestaron los exámenes directos ni los cultivos positivos. La ODT presentó un 20% de exámenes directos positivos y un 6,7% de cultivos con desarrollo de *T. rubrum* (n=1) (Tabla 17).

Los pacientes tratados con terbinafina con modalidad continua (n=36) se controlaron microbiológicamente a los tres meses de terminado su tratamiento encontrándose que en la OSDL que el 17,4% pacientes presentaron el examen directo positivo y/o en el 8,7% desarrollo un dermatofito, concordando con una clínica de sin cambio (SC), mejoría (M) o mejoría marcada (MM). En tanto que en la ODT, dos pacientes que presentaron una mejoría evidenciaron los exámenes directos y cultivo positivo con la recuperación en ambos pacientes de *T. rubrum* (Tabla 18).

Debemos destacar, que los pacientes con la forma clínica ODT que llegaron a la respuesta de CC (2 de ellos con la administración de la terbinafina en pulso y 3 con continua) negativizaron los estudios microbiológicos (exámenes directos con KOH al 40% y cultivo) (Tabla 17 y Tabla 18). Por otro lado, aquellos pacientes que no mostraron cambios en la respuesta clínica a los 3 meses pos tratamiento, evidenciaron la falta de respuesta microbiológica completa.

Tabla 17. Control microbiológico realizado pos-tratamiento en la **modalidad pulso** (tres meses posteriores de finalizar la terbinafina).

	Respuesta Clínica	Microbiológica Ex. directo (+)	Cultivo	
OSDL (n=17)	SC ³ (n= 1)	1	0	
	CC ⁴ (n= 12)	0	0	
	MM ² (n=4)	1	0	
	Total en %	100 (n=17)	11,8 (n=2)	0
Forma clínica*	SC ³ (n=2)	1	0	
	ODT (n=15)	CC ⁴ (n=2)	0	0
	MM ² (n=8)	1	0	
	M ¹ (n=3)	1	1	
	Total en %	100 (n=15)	20 (n=3)	(n=1) 6,7
OBS	CC⁴ (n=1)	0	0	

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa. Ex. directo (+): número de casos donde se observaron filamentos de dermatofitos en KOH al 40% p/v, en la correspondiente forma clínica. Cultivo positivo en un caso de ODT con mejoría en clínica correspondió a *T. rubrum*.

Tabla 18. Control microbiológico realizado pos-tratamiento en la **modalidad continua** (tres meses posteriores de finalizar la terbinafina).

	Respuesta Clínica	Microbiológica Ex. directo	Cultivo	
OSDL (n=23)	M ¹ (n=4)	2	0	
	SC ³ (n=1)	1	1	
	CC ⁴ (n=13)	0	0	
	MM ² (n=5)	1	1	
Forma clínica*	Total en %	100 (n=23)	17,4	8,7
ODT (n=13)	SC ³ (n=0)			
	CC ⁴ (n=3)	0	0	
	MM ² (n=5)	0	0	
	M ¹ (n=5)	2	2	
Total en %	100 (n=13)	15,4	15,4	

* Forma clínica de la onicomicosis. M¹: mejoría, MM²: mejoría marcada, SC³: sin cambios, CC⁴: cura completa. Ex. directo (+): número de casos donde se observaron filamentos de dermatofitos en KOH al 40% p/v, en la correspondiente forma clínica. Cultivo positivo.

4-3-3- Análisis de la equivalencia de efectos clínicos.

Para evaluar la equivalencia de efectos de ambas modalidades de tratamiento (terbinafina continua vs. en pulsos) se realizó un análisis por intención de tratar^{41, 42, 43, 44}. Esta es una estrategia para el análisis de resultados en los ensayos clínicos destinada a controlar o contrarrestar el efecto que pueden tener las pérdidas o la falta de adherencia a un protocolo. Consiste en incluir en el análisis a los pacientes que fueron incluidos inicialmente en el estudio, según sus grupos de randomización, independientemente de haber recibido/realizado el tratamiento o no (o sea, los sujetos se analizan como fueron aleatorizados, terminen o no el estudio). Este tipo de análisis puede subestimar el efecto analizado, aunque ayuda a proteger de las principales causas de sesgos en este tipo de estudios, además de representar de forma más veraz lo que podría suceder en situaciones reales, lo cual puede favorecer a la generalización de los resultados.

La evaluación fue realizada inmediatamente al finalizar el tratamiento y a los tres meses posteriores. Se consideró un resultado clínico positivo a aquellos casos con cura completa y/o mejoría marcada (más de 70% de mejoría) (ver anexo 2). Se comparó la proporción de ocurrencia del evento (resultado clínico positivo) en los dos grupos (continuo y pulsos), y el riesgo en relación a la modalidad de administración de presentar un resultado negativo (riesgo relativo - RR). Otros análisis realizados fueron la reducción relativa del riesgo (RRR)² y la reducción absoluta del riesgo (RAR)³, indicadores que nos ayudan a determinar la importancia/relevancia clínica de los resultados del estudio. El primero indica en qué proporción el tratamiento en estudio (pulsos) reduce el riesgo de padecer el daño (resultado negativo); el segundo indica la reducción absoluta del riesgo que es atribuible al tratamiento en estudio.

Se observa que en ambos momentos no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambas modalidades de aplicación (Tablas 19 y 20), tanto por los test

² La RRR es la diferencia de riesgo entre los dos grupos respecto del control ($RRR = [I_e - I_o] / I_o$)

³ La RAR es la resta entre los riesgos de expuestos y controles ($RAR = I_e - I_o$)

de significancia estadística (χ^2) como por los intervalos de confianza (que incluyen la unidad). Se puede observar, sin embargo, valores levemente positivos en la RRR y en la RAR a favor de la modalidad de pulsos, los cuales se reducen cuando se observan los resultados a los tres meses de finalizado el tratamiento. O sea, inmediatamente al finalizar el tratamiento, la modalidad de pulsos reduce el riesgo de un resultado negativo (clínicamente con mejoría, leve mejoría o sin cambio, según en figura en matriz de variable, anexo 2) en un 7,3% más que la modalidad continua (RRR), mientras que pasados los tres meses, lo reduce en 5,9%. De la misma manera, de cada 100 pacientes tratados con pulsos, tendrán resultados positivos cerca de 5 participantes más que si se hubiesen tratado con la modalidad continua (RAR), inmediatamente finalizado el tratamiento; en cambio, casi 3 lo harán pasados los tres meses.

Tabla 19. Análisis al fin del tratamiento.

Resultado clínico	Terbinafina		Total
	Pulsos	Continua	
Negativo	30	33	63
Positivo	21	19	40
Total	51	52	103

Test χ^2 de Pearson $p= 0,629$

Riesgo relativo: 0,93 (IC 95% 0,68 a 1,26)

RRR: 7,3%

RAR: 4,6%

Tabla 20. Análisis a tres meses del fin del tratamiento.

Resultado clínico	Terbinafina		Total
	Pulsos	Continua	
Negativo	24	26	53
Positivo	27	26	50
Total	51	52	103

Test χ^2 de Pearson $p= 0,765$

Riesgo relativo: 0,94 (IC 95% 0,63 a 1,40)

RRR: 5,9%

RAR: 2,9%

Al considerar la evolución clínica de los pacientes tratados con terbinafina continua y en pulsos estos fueron similares.

5- DISCUSIÓN

La onicomicosis es una patología común que afecta entre el 2 y 18% de la población general ⁴⁵. En la población estudiada las onicopatías alcanzaron al 4,5%. Gupta y colaboradores ⁴⁶. Señalan que las onicomicosis representan la mitad de las onicopatías . Son de distribución universal y propia de áreas urbanas, predominan de 20 a 40 años de edad y en ancianos (48%) ¹². Las onicomicosis se presentan en ambos sexos, y en la población estudiada se presentó en las mujeres en el 72,8% de los pacientes, resultados similares encontraron en nuestro país Relloso y col ⁴⁷, Arechavala y col ⁴. Este resultado podría deberse a la mayor predisposición de las mujeres a asistir a la consulta. La distribución en edades fue de 12 a 59 años, con una media de 38,8. En este estudio no se enrolaron ancianos ya que fue un criterio de exclusión. La nacionalidad más frecuente fue la argentina (45,6%) seguida por la peruana (35%) ⁹. Esto se debería probablemente al área programática del Hospital E. Tornú en donde se realizó la investigación.

Los factores que favorecen la aparición de esta patología son: el uso de zapatillas, zapatos cerrados y de plástico. Este padecimiento es más frecuente en personas que usan baños comunitarios, como soldados, obreros y deportistas. Según Bonifaz y col ⁴⁸. no hay susceptibilidad de raza para padecer esta enfermedad y se ha considerado que es una enfermedad que tiene una base genética autosómica dominante . Con respecto a las actividades desarrolladas por los pacientes en el sexo femenino fueron más frecuentes las pertenecientes al servicio doméstico y las amas de casa (53% de los participantes), y entre los hombres los obreros textiles presentaron la mayor frecuencia (25%).

El aumento de la frecuencia de esta enfermedad puede ser causada también por enfermedades predisponentes como la DBT, insuficiencia vascular periférica, administración de inmunosupresores y citostáticos ¹². En la investigación realizada el hipotiroidismo fue la patología más destacada en las mujeres. La DBT y la insuficiencia

vascular periférica no estuvieron presentes porque fueron criterios de exclusión para el enrolamiento de los pacientes en este protocolo.

En el presente estudio se reclutaron los pacientes con signos clínicos sugestivos de onicomycosis, que claramente permitieron categorizar a la onixis en sus formas clínicas típicas ^{11, 19} y que cumplieron con los criterios de inclusión. Observamos que aproximadamente el 30% de los pacientes presentaron en forma concomitante otras patologías micóticas, como la *tinea pedis*, *tinea cruris* o *tinea manuum*. Es importante tener en cuenta a estas patologías porque pueden ser focos de contagio para el posterior desarrollo de onicomycosis por dermatofitos ⁴⁸. La *tinea unguium* es de más difícil tratamiento puede requerir de tratamiento sistémico y tiene connotaciones sociales ^{7, 8, 9, 10}.

Con respecto a las formas clínicas de las onicomycosis, la forma OSDL se observó en más del 50% de los casos concordando con los informes bibliográficos ^{47, 49, 50}. Esta forma clínica fue seguida por la presentación ODT. En este estudio se observó que en uñas de pie la proporción OSDL, ODT, OBS y OSP fue de 63: 37: 2: 1. En nuestra población estudiada el VIH se presentó en sólo dos pacientes y ellos presentaban la forma clínica de ODT ⁴⁷.

Las onicomycosis son la causas más comunes de anomalías en las uñas, pero claramente no son los únicos motivos. Estos pueden ser la psoriasis, el liquen plano, eccema y los traumas en la uñas pueden imitar la presentación clínica de una onicomycosis ^{2, 11, 12}.

El examen microscópico directo realizados a las muestras clínicas en el contexto de un estudio microbiológico es un paso crucial para detectar la presencia de elementos fúngicos y tal vez el más rápido, útil y el de menor costo en el diagnóstico de las infecciones fúngicas ^{1, 20, 21, 22, 23, 50}. Así, el diagnóstico micológico con KOH al 40% nos detectó el 62,1% de las diferentes formas clínicas de onicomycosis. Porcentajes similares del diagnóstico de las micosis ungueales (entre el 59-64%) se obtuvieron en estudios realizados por otros autores ^{47, 51, 52, 53}. La detección microscópica de los

elementos fúngicos provee un diagnóstico presuntivo en menos de 1 hora y guía al laboratorio en la selección del medio de cultivo apropiado y en la interpretación de los resultados del cultivo en especial en las onixis debidas a HMND ^{20, 21, 53}.

Los cultivos en los medios habituales de Sabouraud glucosa y Lactrimel fueron positivos en el 41,7%. El rescate de hongos es de importancia en el diagnóstico de las patología ungueales de etiología micótica y oscila entre el 33,3% y el 62% ^{48, 51, 53, 54}.

Esta mayor detección de la etiología micótica en forma presuntiva del examen con KOH fue reportado por diferentes autores ^{48, 55}, probablemente por ser un procedimiento operador dependiente, que no depende de la viabilidad del microorganismo considerado patógeno primario o de la presencia de contaminantes que pueden crecer más rápidamente e impedir el desarrollo del agente causal de la patología ungueal. Por otro lado, la negatividad de los cultivos podría corresponder a que la muestra sea de la parte distal de la uña donde se suelen encontrar microorganismos no viables, a contaminaciones por bacterias y hongos ambientales, al uso de antifúngicos que inhiben el crecimiento de estos agentes, a la siembra de una cantidad insuficiente de muestra, o al uso de medios que no sean los más adecuados ⁵⁶.

Es conocido que en el tratamiento de las onicomicosis, se utilizan drogas antifúngicas de alto costo y durante un tiempo prolongado, por lo que el diagnóstico micológico es indispensable ²⁴. Por ello, es necesario utilizar un método eficaz y destacamos la importancia del examen microscópico directo en el diagnóstico de las onicomicosis pues condiciona el uso racional de los antifúngicos y es crucial para la resolución de la enfermedad. También, debemos indicar que el diagnóstico de la onicomicosis no puede ser realizado solo clínicamente y siempre requiere de los estudios de laboratorio para su confirmación. La eficiencia del examen microscópico directo enfatiza la importancia del método, cuando es realizado por profesionales experimentados. Esta observación y en conjunto con el cultivo son de importancia para el diagnóstico y los estudios epidemiológicos.

Con respecto a la localización, en nuestro estudio encontramos que las uñas de pie estuvieron afectadas en los 103 pacientes estudiados, el hallux estuvo comprometido en el 93,2%, además dos pacientes tuvieron compromiso en uñas de manos (rescatándose en el cultivo en un paciente *Candida* spp. y en otro *T. rubrum*). Esto evidencia que las onicomycosis por los dermatofitos son más frecuentes en los pies ¹², ⁴⁸. Es conocido que las micosis de las uñas del pie son causadas por especies de dermatofitos produciendo la *tinea unguium*. Las especies *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* son los agentes etiológicos más frecuentes en las onicomycosis por dermatofitos y *T. rubrum* es el prevalente ⁴⁷.

Una aproximación aún mayor en el diagnóstico se logró con la microscopia de contraste de fase y con la microscopia de fluorescencia. El blanco de calcofluor se fija en forma no específica a las uniones beta de los polisacáridos tales como la celulosa y la quitina ⁴⁷. Esta unión a la quitina es la que permite su uso en las metodologías diagnósticos micológicos. Así, el examen directo con este fluorocromo resultó ser una prueba diagnóstica que correlacionó con el 100% de los diagnósticos clínicos de onicomycosis en sus diferentes formas clínicas. Altos valores de sensibilidad en la detección de hongos con el uso de este fluorocromo son señalados por Haldane y col. ⁵⁷ y Chander y col. ⁵⁸, este último en la observación de úlceras corneales. En México, los resultados de Bonifaz y col ⁵⁴. demostraron una buena correlación diagnóstica entre KOH y blanco de calcofluor ($\kappa = 0,80085$ $p < 0,0001$) con una sensibilidad de 57,58%, aunque el tamaño de la muestra estudiada fue pequeña. Bianchi y colaboradores ⁵⁹. Señalaron que ambas metodologías son equivalentes, con una concordancia *kappa* global de 0,912 y refieren que el uso de fluorescencia se justificaría en casos con escasa carga fúngica o para la visualización más rápida. Sánchez Armendáriz y col ⁶⁰. han indicado, que los valores de sensibilidad de la microscopia de fluorescencia podrían ser dependientes del tiempo de la evolución de la onicomycosis aumentando la sensibilidad si el padecimiento es mayor de 5 años.

Podemos concluir que el examen directo con blanco de calcofluor resulta ser una buena herramienta diagnóstica que requiere en general experiencia por parte del observador de la misma manera que el examen microscópico directo con KOH mediante la microscopia convencional. Sin embargo, esta técnica presenta como principal limitación que requiere de un microscopio de fluorescencia para su interpretación limitando así su uso.

Los resultados micológicos negativos de una onicomicosis no permiten necesariamente descartar la etiología micótica ya que el examen microscópico que se realiza habitualmente en el laboratorio con KOH puede ser negativo en más del 20% de los casos y el cultivo puede fracasar en el aislamiento del hongo. Por otro lado, el aislamiento de un hongo no dermatofito a partir de las uñas no necesariamente indica una onicomicosis. Hongos saprófitos pueden colonizar la uña y pueden ser cultivados a partir de material obtenido de ella. Por lo tanto, los resultados del laboratorio siempre deben ser cuidadosamente evaluados y es muy importante correlacionar los hallazgos clínicos con los micológicos ³¹.

Años atrás las onicomicosis se consideraban incurables. Actualmente el objetivo del tratamiento es la recuperación clínica y curación microbiológica de la uña enferma ¹² y aunque hoy existen numerosos medicamentos para tratar esta patología su tratamiento sigue siendo un reto terapéutico en el que se debe interpretar adecuadamente el examen micológico y evaluar la droga más conveniente en cuanto a su espectro de acción, sus efectos colaterales y costo ¹.

Diferentes opciones terapéuticas existen en el tratamiento de las onicomicosis ²⁴. En las formas sistémicas de tratamiento con itraconazol, fluconazol y terbinafina se demuestra muy bien la penetración y el depósito en la lámina ungueal; aunque con diferencias significativas de eficacia entre estos antifúngicos ¹¹. El fluconazol tiene una eficacia alrededor del 50% en el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos es y prescripto en forma alternativa (administración *off-label*) ⁶¹. La terbinafina y el itraconazol están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el

tratamiento de las onicomicosis. El itraconazol se usa en el tratamiento de las *tinea unguium* en forma continua y en pulso, y numerosos autores señalan que no existen diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento ^{1, 2, 12, 31}. La terbinafina difiere de los azoles en la enzima blanco, tiene un muy buen perfil de tolerancia con menores interacciones medicamentosas con otras drogas.

Así, al evaluarse la tolerabilidad y eficacia de la terbinafina continua y el itraconazol en pulso, en el tratamiento de onicomicosis de uñas de pie se concluye en general que la administración continua de terbinafina presenta una efectividad superior al itraconazol en pulso, no encontrándose diferencias significativas en los perfiles de seguridad entre ambas drogas ^{37, 62}. Degreef y col ³⁸. realizaron un estudio comparativo con terbinafina e itraconazol administrada en forma continua y hallaron que los resultados para ambas drogas fueron similares en el porcentaje de curación y de efectos adversos.

Con relación a la administración de la terbinafina en pulsos, Lambrich A y col ³⁴. informaron que la eficacia no está totalmente probada e investigaciones clínicas deben realizarse para evaluar a estas dos modalidades de tratamiento (continua y en pulso). Además se debe indicar que ha mostrado efectos promisorios en estudios con pequeño número de pacientes aunque los resultados no fueron suficientes para recomendar esta forma de régimen de la terbinafina.

En el presente trabajo se intentó discriminar la eficacia de la terbinafina en sus dos modalidades de administración según la forma clínica de onicomicosis y la gravedad del compromiso ungueal, pues son factores que condicionan entre otros la respuesta al antimicótico ⁶¹. Pero se debe señalar que al combinar las diferentes respuestas clínicas con las formas de onicomicosis estudiadas resultó un número insuficiente de datos.

En la investigación realizada para analizar la equivalencia de efectos entre ambas modalidades de tratamiento (terbinafina continua vs. pulsos) se realizó un análisis por intención de tratar. Esto permitió señalar que no existen diferencias significativas en las dos modalidades de administración de este antifúngico. Coincidente con nuestro

trabajo Bonifaz describe una efectividad similar en las onicomicosis por dermatofitos ¹². Pavlotsky y col. ⁶³ en un estudio retrospectivo realizado en el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos con terbinafina administrada en ambas modalidades concluyeron que el régimen en pulsos es tan efectivo como el continuo y con un menor costo (50% menor). Sin embargo, se informan resultados contradictorios entre estas dos formas de prescribir la terbinafina ³⁹. Actualmente en el 2014 Gupta y col. ⁶¹ aconsejan la administración de terbinafina oral en el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos sin discriminar la modalidad de administración de la misma y la decisión de agregar formas tópicas depende de la gravedad del compromiso de la uña. En general se considera que una administración en pulso presenta la ventaja teórica de un menor porcentaje de abandono en el tratamiento por parte del paciente y un menor riesgo de efectos adversos al fármaco. Probablemente por el suministro en forma gratuita del antimicótico a los pacientes involucrados en la presente investigación no se detectaron diferencias importantes en la adherencia al tratamiento entre las dos modalidades de administración de la terbinafina. Coincidente con lo informado, debemos señalar que los efectos adversos fueron poco frecuentes ^{12, 23, 31, 62} y sólo se observaron en aquellos con la terbinafina administrada en forma continua. En estas situaciones se adoptaron otras conductas de tratamiento tendientes a la curación de la onicomicosis.

La eficacia microbiológica del antifúngico en pulso en el control realizado a los tres meses pos tratamiento en las formas OSDL y ODT por examen microscópico directo resultó del 88,2 y 80 %, respectivamente. En tanto que en la forma de administración continua del antimicótico para las OSDL y ODT fue de 82,6 % y 84,6 %, correspondientemente. Gupta y col. ⁶¹ consideraron la eficacia microbiológica dependiendo de la gravedad del compromiso ungueal y cuando este fue mayor del 50 % los valores de efectividad estuvieron entre el 56 y 81% en tanto no existe registro de la efectividad microbiológica cuando el compromiso es menor del 65%. De esta manera el control microbiológico a los tres meses puede resultar de ayuda en la

identificación de pacientes que no responden al antifúngico, esto fue previamente señalado pero para un periodo de tiempo mayor en el seguimiento de los pacientes ⁶⁴. Las características farmacocinéticas de la terbinafina sugieren que el tratamiento en pulsos puede ser igualmente efectivo y que reduce los costos y la exposición al medicamento.

6- Conclusiones

- La evolución clínica y microbiológica de los pacientes son similares en ambas modalidades de tratamiento con terbinafina. Por tal motivo podemos decir que la administración de este antimicótico en pulsos es adecuada para tratar las onicomycosis

por dermatofitos y ofrece al paciente un menor costo y menor exposición a la droga obteniendo los mismos efectos terapéuticos que con la modalidad continua. Esto me permite aceptar la hipótesis de equivalencia de las modalidades de prescripción (pulso y continua) de la terbinafina en el tratamiento de las onicomycosis por dermatofitos.

- Los controles microbiológicos de la onixis en la etapa de pos tratamiento (a los tres meses) pueden ser de utilidad pues evidencian una falla clínica que correlaciona con la falta de respuesta clínica.

ANEXO 1

PREPARACION PARA EXAMEN MICOLÓGICO

- Durante los tres días previos al examen micológico cepillar las uñas con jabón blanco.
- El día previo al ensayo realizar un baño con agua tibia y sal durante 15 minutos.
- No cortar la uña.
- No colocar cremas, talcos, esmalte. Y suspender los tratamientos antifúngicos locales al menos 1 mes antes y los sistémicos 6 meses antes.
- Concurrir con calzado cerrado y medias.

TOMA DE MUESTRA:

Para toma de muestra se utilizó sindesmotomo curvo o plano, cureta de Broq y en algunos casos hoja de bisturí.

El lugar más conveniente para la obtención en la forma clínica onicomiosis subungueal distal y lateral y en la onicomiosis distrófica total (ODT), es el lecho ungueal o la parte ventral de la uña intentando tomar la muestra de la parte más proximal de la uña afectada.

En la onicomiosis blanca superficial (OBS) se raspa con hoja de bisturí la cara dorsal de la lámina ungueal en las áreas más friables.

En las onicomiosis subungueales proximales (OSP) se debe realizar un orificio en la parte proximal de las uñas para exponer la parte afectada.

ANEXO 2

MATRIZ DE VARIABLES

VARIABLE	Definición teórica	Definición operativa	Escala de medición	Valoración posible
Sexo		Se tomará como válido aquel que figure en el DNI	Nominal dicotómica	Femenino (F) Masculino (M)
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento	Aquella calculada a partir de la fecha de nacimiento que aparece en el DNI	Numérica continua	De 10 hasta 60 años cumplidos
Nacionalidad	Identificación del país donde nació el paciente	País que figura en DNI o pasaporte como lugar de nacimiento	Nominal	Cualquier país del mundo
Profesión	Ocupación, actividad laboral, profesión u oficio habitual del paciente	Actividad laboral que refiera el paciente	Nominal	Todas las profesiones u oficios
Formas clínicas	Características clínicas de la patología en estudio	Diferentes formas de presentación clínica de la onicomicosis	Nominal	1) Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL) 2) Onicomicosis blanca superficial (OBS) 3) Onicomicosis subungueal proximal (OSP) 4) Onicomicosis distrofica total (ODT) 5) Onicomicosis endonix (OE)
Sitio anatómico de la patología	Ubicación anatómica donde se localiza la patología en estudio	Visualización al examen clínico de la afectación de uñas de manos y /o pies por onicomicosis	Nominal	Uñas de pies Uñas de manos Ambas

Cantidad de uñas afectadas	Número de uñas afectadas por la enfermedad en estudio	Número de uñas que al examen clínico presentan manifestaciones de onicomicosis	Numérica continua	Uñas de mano: 1 - 10 Uñas de pie: 1 - 8 (se exceptúan las uñas de los quintos dedos por ser propensas a traumatismos) Ambas: 2 - 18
Resultado del cultivo micológico	Resultado de la siembra de material biológico en medios de cultivo y temperatura adecuados que favorezcan el crecimiento fúngico	Observación macro y microscópica de las colonias fúngicas desarrolladas en el medio de cultivo	Nominal	Negativo Contaminado Positivo
Identificación	Identificación del microorganismo presente en la lesiones encontradas	Identificación del microorganismo en caso de cultivo positivo	Nominal	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. tonsurans</i> <i>E. floccosum</i> <i>M. canis</i> <i>M. gypseum</i> Otro
Tratamiento	Procedimiento seleccionado para la curación de la enfermedad en estudio	Instauración de tratamiento con Terbinafina oral utilizando las dos modalidades de administración	Nominal	Terbinafina modalidad continua Terbinafina modalidad pulso

Evolución clínica pos tratamiento	Evolución clínica de la patología después de cumplido el tratamiento estipulado	Valoración clínica de la mejoría o curación de la uña. En caso de que hubiera más de una uña afectada se realizará la observación de aquella que presente más alteración medida en porcentaje tanto en uña de pie como en uña de mano	Ordinal	<p><u>Cura completa:</u> regeneración de la lámina ungueal saludable reemplazando a la uña enferma.</p> <p><u>Mejoría marcada:</u> regeneración de al menos el 70% de la lámina ungueal.</p> <p><u>Mejoría:</u> regeneración del 40 al 70% de la uña afectada.</p> <p><u>Leve mejoría.</u> Menos del 40% de regeneración.</p> <p><u>Sin cambios:</u> ausencia de cambios o exacerbación de la enfermedad.</p>
Efectos colaterales	Reacciones indeseables producidas por un determinado fármaco	Aparición de reacciones indeseables referidas por el paciente o constatadas a través de estudios de laboratorio 24 h después de iniciado el tratamiento hasta un mes después de culminado el mismo	Nominal dicotómica	Sí - No
Alteraciones gastrointestinales	Sintomatología clínica relacionada con el tubo digestivo	Manifestaciones de náuseas vómitos, dolor abdominal referidos por el paciente 24 h después de iniciado el tratamiento hasta un mes después de culminado el mismo	Nominal dicotómica	Sí - No

Alteraciones cutáneas	Lesiones que aparecen en piel alterando su estado de normalidad	Manifestaciones de distintas erupciones de piel visualizadas al examen clínico como eccemas, pústulas, Sme. de Stevens-Johnson, Necrosis epidérmica tóxica, 24 h después de iniciado el tratamiento hasta un mes después de su culminación	Nominal dicotómica	Sí - No
Alteraciones hepáticas	Anormalidad en la función del hígado	Hepatograma con alguno de los valores o todos que superan en dos veces los parámetros de referencia de TGO, TGP, BT.BD, BI, FA, estando el paciente en tratamiento con terbinafina y hasta un mes después de culminado el mismo	Nominal dicotómica	Sí - No
Alteraciones hematológicas	Anormalidad en la composición sanguínea	Alteración de los valores de los neutrófilos (neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia) constatado a través del hemograma estando el paciente en tratamiento con terbinafina y hasta un mes después de culminado el mismo	Nominal dicotómica	Sí - No
Disgeusia	Alteración del sentido del gusto	Alteración del gusto referida por el paciente durante el transcurso del tratamiento con terbinafina o un mes después de culminado el mismo	Nominal dicotómica	Sí - No

Evolución microbiológica por examen directo	Observación microscópica de escamas de uñas después de realizado el tratamiento	Observación mediante examen directo de escamas de uñas de la presencia o no de filamentos compatibles con dermatofitos después del transcurrido tiempo estipulado	Nominal	Examen directo positivo Examen directo negativo.
Evolución microbiológica por cultivo pos tratamiento	Observación del crecimiento o no de colonias fúngicas	Observación micro y macroscópica del crecimiento de colonias fúngicas o no en medio de cultivo adecuado, de escamas de uñas después de cumplir el tratamiento estipulado	Nominal	Cultivo positivo Cultivo Negativo
Enfermedades concomitantes	Patologías que cursan paralelamente	Aquellas enfermedades que el paciente refiere tener	Nominal	Cualquier enfermedad existente
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo desde la aparición en el paciente de la patología en estudio	Tiempo de padecimiento de la enfermedad en estudio que refiere el paciente	Numérica continua	años

TGO: aspartato amino transferasa.

TGP: glutámico pirúvico transaminasa.

FA: fosfatasa alcalina.

BT: bilirrubina total.

BD: bilirrubina directa.

BI: bilirrubina indirecta.

ANEXO 3

Soluciones y medios de cultivos

1- Hidróxido de potasio (KOH) al 40%

El KOH sirve para disolver la queratina y además para aclarar las preparaciones sin afectar la morfología de las estructuras fúngicas.

Hidróxido de potasio 40 g, disolver en agua destilada 100 ml. Se puede agregar glicerina al 10% para obtener preparaciones más duraderas. Guardar en frasco gotero a temperatura ambiente.

2- Blanco Calcoflúor (Calcofluor White)

El calcofluor es un reactivo fluorocrómico no específico. Se une a la quitina de la pared de los hongos. Para la observación se utiliza un microscopio con fluorescencia, a una longitud de onda de 360 nm.

Solución de trabajo: disolver 40 mg de Calcofluor en 90 ml hidróxido de sodio (0,5 M) y dimetilsulfóxido 10 ml.

Calentar suavemente hasta disolución. Guardar en frasco gotero oscuro.

La preparación dura 6 meses. Cuando aparece floculación se elimina.

Procedimiento: colocar una gota sobre el material, dejar 30 minutos, se debe colocar el preparado en una cámara húmeda para evitar la desecación y observar las escamas al microscopio de fluorescencia.

3- Azul de lactofenol

Solución A

Fenol en cristales 20 g.

Acido láctico 20 ml.

Glicerina 40 ml.

Mezclar bien

Solución B

Azul cotton Poirrier 0,05 g disuelto en 20 ml de Agua destilada.

Mezclar las soluciones A y B.

4- Gueguén

Azul cotton de Poirier 0,10 g.

Sudán III 0,10 g.

Tintura de yodo fresca 20 gotas.

Ácido láctico 100 ml

Procedimiento: en un Erlenmeyer disolver en un mortero el Sudán III con el ácido láctico. Calentar hasta la obtención de un líquido color cereza. Dejar reposar 24 horas. Disolver el azul cotton en el Sudan III -con el ácido láctico y agregar la tintura de yodo. Filtrar. Conservar en frasco oscuro.

5- Medios de cultivo.

5.1- Preparación de medio Sabouraud- cloranfenicol.

Peptona (10 g)

Extracto de levadura (5 g)

Miel (4 g)

Agar (18 g)

Agua destilada (1000 ml)

Carbonato de calcio (5 g)

Cloranfenicol (0,5 g)

Disolver todos los componentes en el agua, excepto el carbonato. Calentar hasta disolver el agar, ajustar a pH 7, agregar el carbonato y autoclavar a 1 atm de presión por 15 min. Agregar el cloranfenicol.

5.2- Preparación de Lactrimel.

Miel 10 ml

Harina de trigo 10 g

Leche 200 ml

Agar 20 g,

Agua destilada c.s.p. 1000 ml

Disolver todos los componentes. Autoclavar a 1 atm de presión por 15 min. Agregar el antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Negroni R. Tratamiento de las onicomicosis, Rev. de Patología Tropical. Maio-Jun 2008 Vol. 37 (2):89-109..
- 2) Delgado F. Enfermedades de las uñas. 1ra ed. Barcelona (España): ediciones Elsevier; 2010 p: 21.
- 3) Andre j, Achten G. Onychomycosis Intern J Dermatol .1987; 26:481-490,
- 4) Arechavala A, Bonvehi P Negroni R. Perfil de las onicomicosis basado en 2106 exámenes micológicos. Dermatología Argentina. 2006; 12:205-212.
- 5) Negroni R, Arechavala A, Bonvehi P. Hongos miceliares no dermatofílicos en onicodistrofias. Experiencia en un centro privado. Dermatología Argentina 14:118-123, 2008.
- 6) Midgley Moore MK. Onychomycosis. Rev Iberoam Micol .1998; 15:113-117.
- 7) Torres Rodríguez j. Actualización del diagnóstico micológico de las dermatomicosis. Rev Iberoam Micol.1998;3 (1):9-17.
- 8) Rubio Calvo D, Rezusta López A, Grasa Jordan M P. Micopatología ungueal. Estudio micológico de las micosis y tinea unguium. Rev Iberoam Micol.1988; 5:90-99,.
- 9) Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1998; 38 (5):64-68..
- 10) Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem.Br J Dermatol.1994; 130 (43):15.
- 11) Balleste R, Mousques N, Gizuele E. Onicomicosis revisión del tema. Rev Med del Uruguay. 2003; 19 (2):93-103..
- 12) Arenas R. Onicopatías. 1ra ed. México DF. Ediciones Mc Graw Hill; 2012 p 100-120.

- 13) Arrese JE, Pierrad Franchimoud C, Pierrad J. Hyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol.* 1996; 18:196-198.
- 14) Daniel CR, Daniel MP, Daniel CM, Sullivan S, Ellis G. Chronic paronychia and onychomycosis: a thirteen year experience. *Cutis.* 1996; 58:397-401.
- 15) Elewski B. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Rev Clin Microbiol.* 1998; 11:415-429.
- 16) Arrese JE, Valverde JC, Pierad JE. Un Nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomicosis. *Rev Iberoam.* 2005; *Micol* 22:163-166.
- 17) Bonifaz A, Cruz Aguilar P, Ponce RM. Onichomycosis by moulds. Reported of 78 cases. *Eur J Dermatol.* 2007; 17:70-72.
- 18) López Jodra O, Torres Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Rev Iberoam Micol.* 1999; 16 (supl1):511-515.
- 19) Virendra N, Seghal MD, Sanjeev Jain MD. Onychomycosis: clinical perspective. *International Journal Dermatology.* 2000; 39 p241-249.
- 20) Garmendia Larruskain J, Viedma Idigoras P, Mendiola Alza J. Onicomicosis diagnóstico y tratamiento. *It del sistema nacional de salud.* 2008; 32:83-92. España
- 21) Escobar ML, Carmona Fonseca E. Examen directo y cultivo en onicomicosis. *Piel.* 2001; 16:63-68.
- 22) Negroni R, Guelfand I. Manual de procedimientos para laboratorios de micología médica. *Acta bioquímica clínica latinoamericana (supl. 1):*5-55,1999.
- 23) Arenas R. *Micología Medica Ilustrada.* Cuarta edicion .México Df.. Ed Mc Graw Hill: 2011.p 77-82.
- 24) Zaias N, Glik B, Rebell. Diagnosing and treating onychomycosis. *J Farm Prac.* 1996;42:513-518.
- 25) Roberts DT, Evans EG .Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1998; 138:189-190.

- 26) Hay JR. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol.*2001; 145 (60): 3-8.
- 27) Zaugg M. Amorolfine Nail lacquer: clinical experience in onychomycosis. *J Acad Dermatol Venereol.* 1995; 4 (1):23-30.
- 28) Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox. Nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.*2000; 43 (4):70-80.
- 29) De Doncker P, Decroix J, Pierard JE, Roelant D, Woestenborghs R. Antifungal pulse therapy in onychomycosis a pharmacokinetic and pharmacodynamics investigation of monthly cycles of 1-week pulse with itraconazole. *Arch Dermatol.* 1996; 132:34-41.
- 30) Del Palacio A, Cuetara MS, Amor E, González A. Últimos avances en el tratamiento de dermatofitosis y tinea ungueum. *Rev Iberoam Micol.*1996; 13 (suppl1):52-55.
- 31) Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. Onychomycosis: the concurrent approach to diagnosis and therapy. 2da ed .Ed Informa healthcare p 77-122.
- 32) Ling MR, Swinger LJ, Yarrah Mt, Monroe EW, Tharp M. Once-weekly fluconazole (450mg) for 4,6 or 9 months of treatment for distal subungueal onychomycosis of the toenail. *Amer Acad Dermatol.*1998; 38:95-102.
- 33) Braustingam M, Noltins G. Randomized double-blind multicenter comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol.*1996 134:18-21.
- 34) Lambrich A, Lech M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:127-129.
- 35) Svejgaard EL, Brandup F, Kraghalla K, et al. Oral terbinafine in toenail dermatophytosis. A double-blind, placebo controlled multicenter study with 12 months follow-up. *Acta Dermatol Venereol.*1997; 77:66-69.

- 36) Honeyman JF, Tararico FS, Arruda LH. Itraconazole Vsv Terbinafine Which is better for the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.1997; 9:215-221.
- 37) Fich F. Terbinafina vs Itraconazol en onicomiosis: evaluación mediante el estudio L.I.O.N. *Rev Farmacol Terap (Lima)*.1999; 6:1-2.
- 38) Degreef H, Palacios M, Mygind S, Ginter G, Pintos A, Zuloaga A. Randomized double-blind comparison of short- term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis. *Acta Dermatol Venereol*.1999; 79:221-223.
- 39) Warshaw E, Fett D, Bloofield H, Grill J, Nelson D, Quinteros V, Carvers S, Zielke G, Lerderl. F. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis a randomized, double-blind controlled trial. *J AM Acad Dermatol*.2005; volumen 53 (number 4). 578-84.
- 40) Mendoza M, Palacios L, Cardona Gómez L. Onicomiosis: afección común de difícil tratamiento. *Rev Asoc Colom Dermatol*.2012;20 (2):149-158.
- 41) Moher D, Schulz KF, Altman D. The Consort Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285(15):1987-91.
- 42) Fletcher RH. . Evaluation of interventions. *Journal of clinical epidemiology*.2002; 55(12), 1183-1190.
- 43) Almeida Filho N, Lima Barreto M (2013). *Epidemiologia e Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 44) Bottaro FJ. Parte 3 - Claves para la interpretación de conceptos estadísticos en estudios de investigación. *Hematología*. 2013; 17(3):299-305.
- 45) Elewski BE, Hay RJ. Update on the management of onychomycosis: highlights on the Third Annual International Summit in Cutaneous Antifungal Therapy. *Clin Infect Dis*.1996; 23: 305-313.
- 46) Gupta AK, Ricci MJ. Diagnosing onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2006; 24: 365-9.

- 47) Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, Reyes S, Giusiano G, Rojas F, Flores V, Capece P, Posse G, Nicola F, Tutzer S, Bianchi M. Onicomycosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Rev Iberoam Micol.* 2012; 29: 157–163.
- 48) Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 4ta edición. México .McGraw Hill ediciones. año 2012; P:107-130.
- 49) Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1998; 139:567–71.
- 50) Merz WG, Roberts GD, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003:1668–85.
- 51) Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C; Rossini P, Guiducci A, et al. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology* 2001;202:283-5.
- 52) Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH; Trau H, Amichai B. Comparative study of nail sampling techniques in onychomycosis. *J. Dermatol* 2009;36:410-4.
- 53) Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:S15–27.
- 54) Bonifaz A, Rios-Yuil J, Arenas R a, et al. Comparison of direct microscopy culture and calcofluor White for the diagnosis of onychomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30: 109-111.
- 55) Weinberg Jm, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J AM Acad Dermatol.*2003;49:193-7.
- 56) Summerbell R, Cooper E, Sunn U, Jameson F, Gupta A. Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of non-dermatophytes. *Med Mycol.* 2005; 43:39–59.

- 57) Haldane DJM, Robart E. A comparison of calcofluor white, potassium hydroxide, and culture for the laboratory diagnosis of superficial fungal infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 337-9.
- 58) Chander J, Chakrabarti A, Sharma A, Saini JS, Panigarhi D. Evaluation of calcofluor staining in the diagnosis of fungal corneal ulcer. *Mycoses* 1993; 36: 243-5.
- 59) Bianchi M, Walker L, Depardo R, Santiso G, Romero M, Arechavala A. Comparación entre los estudios microscópicos con KOH y blanco de calcofluor para el diagnóstico de las micosis superficiales. XXIII Jornadas Argentinas de Micología, y 1° reunión de la Asociación Micológica Carlos Spegazzini. Bs As 24 al 27 de agosto 2014.
- 60) Sánchez Armendáriz K, Fernández Martínez RF, Moreno Morales ME, Villegas Acosta L, Meneses González F, Arenas Guzmán R. Sensibilidad y especificidad del examen directo micológico con blanco de calcofluor para el diagnóstico de onicomicosis. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013; 41(6):261-266.
- 61) Gupta AK, Paquet M. Management of Onychomycosis in Canada in 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2014: pp 1–14.
- 62) Trivedi NA, Shah PC. A meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis. *Indian J Dermatol* 2010; 55:198–9.
- 63) Pavlotsky F, Armoni G, Shemer A, Trau H. Pulsed versus continuous terbinafine dosing in the treatment dermatophyte onychomycosis. *Journal of dermatological treatment* 2004 15: 315-320.
- 64) Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, Evans EGV. Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *British Journal of Dermatology* 2002; 47: 1241-1243.