

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua**  
**UNAN- Managua**  
**Facultad de Ciencias e Ingenierías**  
**Departamento de Química**  
**Monografía para optar al**  
**Título de Licenciado (a) en Química Farmacéutica**



**Título:** Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomycosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015.

**Autoras:**

Bra. Heydi Beatriz Ortiz Jiménez

Bra. Susana Auxiliadora Reyes Serrano

Bra. Meyling Raquel Sandoval Benavides.

Tutor (a): Msc. Lucina Bermúdez García

Managua, Noviembre del 2016

# Contenido

<b>I CAPÍTULO: ASPECTOS GENERALES</b> .....	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.2 OBJETIVOS.....	2
1.2.1 Objetivo General.....	2
1.2.2 Objetivos específicos.....	2
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	4
1.5 ANTECEDENTES.....	6
<b>II CAPÍTULO: MARCO DE REFERENCIA</b> .....	7
2.1.1 Concepto de la micosis.....	7
2.1.2 Clasificación de las micosis.....	7
2.2 Onicomycosis.....	8
2.2.1 Definición de la onicomycosis.....	8
2.2.2 Aspectos generales de la onicomycosis.....	8
2.3 Factores que predisponen a la onicomycosis.....	9
2.4 Anatomía de la uña.....	10
2.5 Agentes Etiológicos.....	11
2.6 Clasificación clínica de la onicomycosis.....	13
2.7 Diagnóstico de la onicomycosis.....	15
2.7.1 Toma de muestras.....	15
2.8 Pruebas Diagnósticas.....	16
2.8.1 Estudio micológico.....	16
2.9 Tratamiento de los tipos de onicomycosis.....	18
2.10 Antifúngicos azoles.....	19
2.10.1 Aspectos generales.....	19
2.10.2 Estructuras químicas de Fluconazol e Itraconazol.....	20
2.10.3 Presentaciones de fluconazol e itraconazol.....	21
2.10.4 Indicaciones.....	22
2.10.4 Posología.....	23
2.10.5 Biodisponibilidad.....	23

2.10.6 Mecanismo de acción de fluconazol e itraconazol .....	24
2.10.7 Farmacocinética y Farmacodinamia .....	24
2.10.8 Reacciones Adversas de itraconazol y fluconazol .....	26
2.10.10 Interacciones medicamentosas de itraconazol y fluconazol .....	27
2.11 Terbinafina .....	27
2.11.1 Aspectos generales .....	27
2.11.2 Presentaciones .....	28
2.11.3 Indicaciones .....	29
2.11.4 Posología .....	29
2.11.5 Biodisponibilidad .....	30
2.11.6 Mecanismo de acción .....	30
2.11.7 Farmacocinética y farmacodinamia .....	31
2.11.8 Reacciones adversas .....	32
2.11.9 Interacciones medicamentosas .....	32
2.11 Pruebas de las funciones hepáticas .....	33
III CAPÍTULO: PREGUNTAS DIRECTRICES .....	36
IV CAPÍTULO: DISEÑO METODOLÓGICO .....	37
4.1 Descripción del ámbito de estudio .....	37
4.2 Tipo de estudio .....	37
4.3 Universo: .....	38
4.4 Variables dependientes e independientes .....	39
4.4.1 Operalización de las variables .....	40
4.4.1 Operalización de las variables .....	41
4.5 Materiales y Métodos .....	42
4.5.1 Materiales para recolectar información .....	42
4.5.2 Materiales para procesar la información .....	42
V RESULTADOS .....	43
5.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	46
VI. CONCLUSIONES .....	55
VII. RECOMENDACIONES .....	56
Bibliografía	
Anexos	

## **DEDICATORIA**

A Dios por su infinita bondad y amor, por ser nuestro fiel amigo y por permitirnos culminar esta monografía.

A nuestros padres por habernos apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por las motivaciones constantes y sobre todo por su amor.

A nuestros familiares que participaron directa e indirectamente en la elaboración de este documento, por sus consejos y motivarnos a ser perseverantes.

**Autoras**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darnos la salud y la sabiduría para superar los obstáculos que se presentaron a lo largo de esta trayectoria, logrando llegar hasta esta etapa, tan importante en nuestra vida profesional, te agradecemos padre celestial.

A nuestros padres por habernos forjado como las personas que somos y habernos apoyado incondicionalmente, tanto moral como económicamente.

A nuestra tutora Msc. Lucina Bermúdez García por transmitirnos sus conocimientos y ayudarnos a la realización de esta monografía.

A todos los maestros que participaron en nuestra formación académica, por su entrega en nuestro aprendizaje y por compartir su sabiduría.

**Autoras**

## **RESUMEN**

El estudio de prevalencia desarrollado en este trabajo monográfico, tiene como finalidad determinar la prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, quienes acuden al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo 2015. Se estudia una muestra de 185 pacientes con onicomicosis. Se caracteriza la población de acuerdo a su edad y sexo, se clasifica los tipos de onicomicosis según el diagnóstico, determinando los resultados que se obtienen de las pruebas de función hepáticas realizadas a los pacientes tratados con alguno de estos antifúngicos, los pacientes afectados en mayor proporción por esta reacción adversa son los comprendidos en las edades de 59-71 años, seguidos de 46-58 años. Siendo fluconazol el antifúngico que tras su uso presentó en los pacientes esta reacción adversa en mayor proporción con un 52 %, seguido de itraconazol con un 33 % y por último terbinafina 15 %. El grado de prevalencia de las alteraciones hepáticas en la población de estudio es de 31.35% en un periodo de tiempo Enero-Marzo 2015, por tal razón se recomienda el uso de terbinafina (250 mg) para tratar la onicomicosis, ya que fluconazol (150 mg) e itraconazol (100 mg) aunque son eficaces presentan un mayor porcentaje de alteraciones hepáticas, a diferencia con terbinafina (250 mg) de esta manera se disminuye la prevalencia de esta reacción adversa.

**Palabras claves:** Onicomicosis, alteraciones hepáticas, Fluconazol, Itraconazol, Terbinafina.

# I CAPÍTULO: ASPECTOS GENERALES

## 1.1 INTRODUCCIÓN

Los hongos se encuentran extendidos en el cuerpo como parte normal del organismo, situados en: piel, boca, intestino y vagina. Sin embargo, cuando hay una alteración o factores que provocan un cambio en el organismo estos proliferan de manera abundante causando así algún tipo de micosis.

Siendo así, la onicomicosis es una enfermedad que puede afectar diferentes zonas de la anatomía de la uña y es provocada por hongos (dermatofitos o mohos no dermatofitos). Por tanto, presenta diferentes formas clínicas en dependencia del tipo de hongo y la ubicación de la lesión. Asimismo, existen varios factores que la desencadenan: edad avanzada, historia familiar, trastornos ungueales frecuentes, inmunosupresión, climas (húmedos o cálidos), utilización de calzado cerrado, estancia en piscinas y duchas públicas, entre otros.

Por lo general se utilizan antifúngicos como fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) y la terbinafina (250 mg) para tratar este tipo de afectaciones en las uñas, sin embargo estos medicamentos a largo plazo pueden causar alteraciones en el funcionamiento del hígado, es por esta razón que a los pacientes con este tipo de tratamiento, se les recomienda realizarse pruebas de función hepática para monitorear el estado de este órgano.

Durante este estudio se pretende, obtener la prevalencia de alteraciones hepáticas debido al tratamiento con antifúngicos como fluconazol, terbinafina o itraconazol para tratar la onicomicosis, lo cual indicará que tan frecuente es este tipo de reacción adversa que suelen causar esta clase de fármacos al ser administrados por la vía oral durante un tiempo máximo de 3 hasta 6 meses, intervalo durante el cual los pacientes llevan la terapia con alguno de estos antifúngicos.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 Objetivo General:**

Determinar prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital de Referencia Nacional “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015.

### **1.2.2 Objetivos específicos:**

1. Caracterizar la población estudiada afectada por onicomicosis de acuerdo a su edad y sexo.
2. Mencionar la clasificación clínica de la onicomicosis utilizada en el diagnóstico.
3. Determinar los resultados obtenidos de las pruebas de función hepática, realizadas a los pacientes tratados con alguno de estos antifúngicos.
4. Estimar la prevalencia, de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg), en los meses de Enero-Marzo 2015.



## 1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La onicomicosis es una infección causada por microorganismos conocidos como dermatofitos, estos pueden ser: geófilos (de la tierra), zoófilos (de los animales), y antropófilos (del hombre), todos patógenos para el ser humano. Esta infección es muy común en las personas ya que es fácil de adquirir debido a muchos factores que la favorecen como calor, humedad, uso prolongado de corticoides, calzado cerrado, malos hábitos de higiene personal y el tipo de trabajo que realice el individuo que lo predisponga a contraer algún tipo de onicomicosis.

Los hongos dermatofitos, se introducen en las uñas por el borde lateral, pueden invadir directamente la superficie dorsal de la lámina ungueal o introducirse raramente bordeando la cutícula. La afectación en las uñas de los pies es mayor al de las uñas de las manos. Existen tipos de onicomicosis y cada una varía en cuanto a sus síntomas.

Esta infección es tratada por los antimicóticos fluconazol, itraconazol o terbinafina, los cuales presentan como una de sus reacciones adversas (la hepatotoxicidad) la cual, depende del tiempo que se hayan utilizado alguno de estos antifúngicos. Por lo tanto el dermatólogo o podólogo debe indicar pruebas hepáticas antes y durante el tratamiento; para determinar si el paciente presentó alguna alteración en los niveles de transaminasas y de esta manera preservar su salud. Por tal razón, se plantea la siguiente interrogante.

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150 mg) itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital de Referencia Nacional “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses de Enero- Marzo 2015 ?

## 1.4 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de las uñas son bastante comunes y aunque en ocasiones se considera como un problema estético más que de salud, es necesario tratarse adecuadamente ya que la razón del descuido puede llegar a tener consecuencias graves como pérdida de la uña o distrofia total. La onicomicosis es la enfermedad más frecuente de las uñas y corresponde a más del 50% de las onicopatías; es causada por hongos dermatofitos, mohos no dermatofitos y levaduras. (Mendoza, Palacios, Cardona, & Gomez, 2012).

En relación a la prevalencia de este tipo de micosis, se conocen datos epidemiológicos de diferentes países desarrollados que establecen que actualmente la onicomicosis afecta 2-18 % de la población cuya cifra ha ido en aumento progresivo en dependencia de la edad alcanzando una incidencia de hasta el 48 % en poblaciones mayores de 70 años. E inclusive en grupos selectivos por ejemplo en jugadores de baloncesto en los Estados Unidos pueden alcanzarse cifras de hasta 89% de incidencia. (Llambrich & Lecha, 2002)

Según un estudio retrospectivo realizado en España la aparición de esta enfermedad tiene como uno de sus factores la edad afectando en su mayoría a los adultos y pacientes geriátricos, pues apenas se mostró 5,1% de niños afectados por dermatofitos en especial la especie *Trichophyton rubrum*, fueron las especies más frecuentes aisladas. (Rodriguez, Pereiro, & J., 2011).

Por otro lado, las uñas de los pies son las más afectadas, presentando una incidencia de 4 a 19 veces más cuando se compara con las uñas de las manos, esto es debido al lento crecimiento de las uñas de los pies lo que daría más tiempo al hongo para invadirlas. (Mendoza, Palacios, Cardona, & Gomez, 2012)

La onicomicosis tiende a convertirse en una patología difícil de eliminar por eso los pacientes requieren tratamientos que duran desde tres hasta doce meses. Entre los antifúngicos utilizados para esta patología se encuentran el fluconazol, siendo efectivo en el 15 al 61 % de los casos, (Mendoza, Palacios, Cardona, & Gomez,

2012) presentando una efectividad bastante elevada sin embargo presenta una variedad de efectos secundarios como problemas gastrointestinales, hepáticos además de renales.

En dependencia de la afectación se recomienda administrarse durante 12 meses para uñas de los pies y 6 meses para las manos, lo que se considera un tratamiento prolongado, presentándose en al menos el 16% de los enfermos efectos secundarios al tomar fluconazol como tratamiento. (Balleste, Mouesques, & E., 2003).

En ese mismo enfoque el itraconazol es un triazol muy utilizado para tratar onicomicosis, siendo efectivo en el 63 % de los casos cuando son tratados con dosis intermitente y 59% de los que recibieron dosis de itraconazol continua según lo establece un metaanálisis de 36 estudios clínicos controlados. (Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) , 2002) , sin embargo siete pacientes que fueron tratados con itraconazol presentaron manifestaciones digestivas, cutáneas, sedación y elevación de las enzimas hepáticas. Todos los efectos adversos fueron leves y reversibles.

En relación con la terbinafina tableta de 250 mg en un estudio realizado (DS, 2007) se considera apropiada principalmente en el caso de hongos dermatofitos resultando efectiva entre 63 y 77% tras un uso de 4 años, presentándose efectos adversos como las náuseas, la sinusitis, las artralgias y la hipercolesterolemia. No se detectaron interacciones farmacológicas a pesar de que el 64% de los pacientes recibía simultáneamente antihipertensivos, el 25% tomaba hipoglucemiantes y el 47% estaba tratado con hipolipemiantes.

Por tal razón, el presente estudio sirve como evidencia y base para otros tipos de trabajos de investigación que se desarrollen en este mismo perfil y brinda información a los pacientes y personal médico de qué tan prevalente son las alteraciones hepáticas cuando se somete a un paciente a este tratamiento, lo que permitirá tomar en cuenta las recomendaciones necesarias al prescribir y al momento de tomar este fármaco.

## 1.5 ANTECEDENTES

La onicomicosis, es una patología que se desencadena por hongos en las uñas, ya sea de manos o de pies, para tratarse es necesario el uso de antifúngicos como fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg).

Con el propósito de fundamentar esta investigación, se realiza búsqueda digital tanto a nivel nacional e internacional, no encontrándose estudios iguales a nivel epidemiológico en el territorio nacional sobre la prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg).

Sin embargo, se encontró un estudio similar a nivel internacional, elaborado por Limaylla La Torre y Maribel Lilia, estudiantes de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú, en el año 2012 “Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del hospital militar central con tratamiento antimicótico oral, de septiembre 2007 a marzo 2008. Cuyo objetivo es evaluar, en pacientes ambulatorios con onicomicosis del pie atendidos en Consultorios Externos de Dermatología del Hospital Militar Central, el aspecto de seguridad a nivel hepático de los antimicóticos (fluconazol y terbinafina vía oral).

Dicho estudio obtuvo como resultado, que de una población de 143 pacientes, se seleccionó a 24 pacientes, de los cuales 11 presentaron alteración en el perfil hepático, control final, durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina, detectándose hepatotoxicidad grado uno, en tres pacientes: dos de ellos tomaban fluconazol y uno terbinafina; el resto de pacientes no presentaron hepatotoxicidad. La prevalencia de hepatotoxicidad grado uno fue 12,5% y la alteración del perfil hepático, 45,8% del total.

## II CAPÍTULO: MARCO DE REFERENCIA

### 2.1 Generalidades de las Infecciones micóticas

Las infecciones micóticas se consideran afecciones que pueden llegar a padecerse en cualquier momento de la vida, sin embargo es necesario tratarlas para evitar consecuencias a largo plazo; es importante tener claro, que es una infección micótica y que tipo de organismos son los principales causantes.

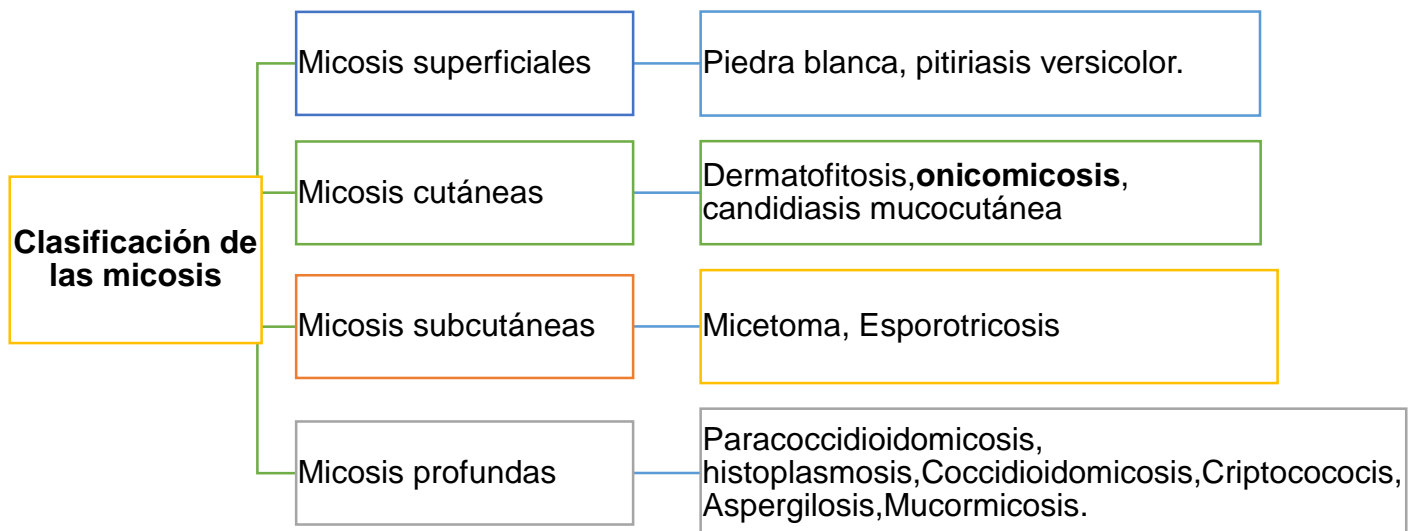
#### 2.1.1 Concepto de la micosis

Son enfermedades producidas por hongos microscópicos, que se multiplican en la superficie de la piel y en los órganos requieren un tratamiento largo y las recaídas son frecuentes. (Lagardère Active, 2012)

Existen dos tipos de hongos microscópicos: las levaduras y los hongos filamentosos, algunos están presentes normalmente en la boca, la piel, el intestino y la vagina por lo general son inofensivos, sólo cuando se multiplican de forma considerable dan lugar a alteraciones, conocidas con el nombre de micosis. Las micosis cutáneas son frecuentes y en general benignas.

#### 2.1.2 Clasificación de las micosis

Esquema 2.1:



Fuente: Obtenido de Apuntes de Farmacia (2014)

## 2.2 Onicomicosis

### 2.2.1 Definición de la onicomicosis

El término onicomicosis se refiere a la enfermedad de la uña causada por hongos. En el origen de la misma se involucran tres grupos de hongos bien definidos: los dermatófitos que son responsables de la mayoría de las infecciones, los mohos no dermatofitos y las levaduras; estos dos últimos son generalmente invasores secundarios a enfermedades previas de la uña o traumatismos, mientras que los dermatofitos pueden causar infecciones primarias. (Balleste, Mouesques, & E., 2003)

### 2.2.2 Aspectos generales de la onicomicosis

Las infecciones de las uñas y pliegues ungueales causadas por levaduras del género *Candida* fueron descritas por Dubendorfer en 1904 y 1910. Sabouraud hizo una descripción clínico micológica de las enfermedades producidas por dermatofitos, denominando tiña unguium a la infección de las uñas por estos microorganismos (Deenning, y otros, 1995). English, en 1960, sentó las bases que definirían la relación entre los hongos miceliales aislados de uñas y su significado clínico.

Gentles y Evans en 1970, describen un hongo saprófita del suelo, *Hendersonula toruloidea*, que producía infecciones en piel y uñas. Desde esa fecha se han publicado numerosos artículos sobre onixis causadas por este hongo. En 1977, Campbell y Mulder aislaron una variante hialina, *Scytalidium hyalinum*, a partir de infecciones de piel y uñas. (Balleste, Mouesques, & E., 2003)

Desde entonces y hasta la fecha, a pesar de estar bien definidos los grupos de agentes de onicomicosis y del advenimiento de numerosos fármacos antifúngicos para la terapia de estas infecciones, se mantienen las dificultades para establecer un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz, por lo cual se puede afirmar que las onicomicosis siguen siendo una problemática de actualidad.

## 2.3 Factores que predisponen a la onicomicosis

Se han identificado numerosos factores de riesgo como:

- Edad avanzada: Numerosos estudios evidencian que esta patología es mayor en personas de edad avanzada, que en jóvenes y niños. Pues con mayor edad se presentan alteraciones en la circulación periférica, daño ungular repetido, mayor exposición a los hongos patógenos, dificultad para recortarse las uñas, sedentarismo y crecimiento más lento de las uñas
- Historia familiar: Familiares con problemas recurrentes en las uñas pueden llegar a padecer en algún momento onicomicosis en ciertas circunstancias que los predispongan.
- Un estado general de salud deteriorado (por ej. diabetes mellitus mal controlada).
- Traumatismos ungueales frecuentes.
- Contacto ambiental con patógenos.
- Climas húmedos y cálidos.
- Piscinas o duchas públicas.
- Ropa o zapatos apretados.
- Inmunosupresión (SIDA) o alteración del sistema inmune por quimioterapia, transplantes de órganos y uso de antibióticos de amplio espectro.

Además de estos factores, cabe destacar que la onicomicosis se ubica en distintos sitios de las uñas, es por esta razón que es necesario conocer la anatomía de la uña y la clasificación clínica que posee la onicomicosis, pues generalmente suele variar la ubicación de la lesión.

## 2.4 Anatomía de la uña

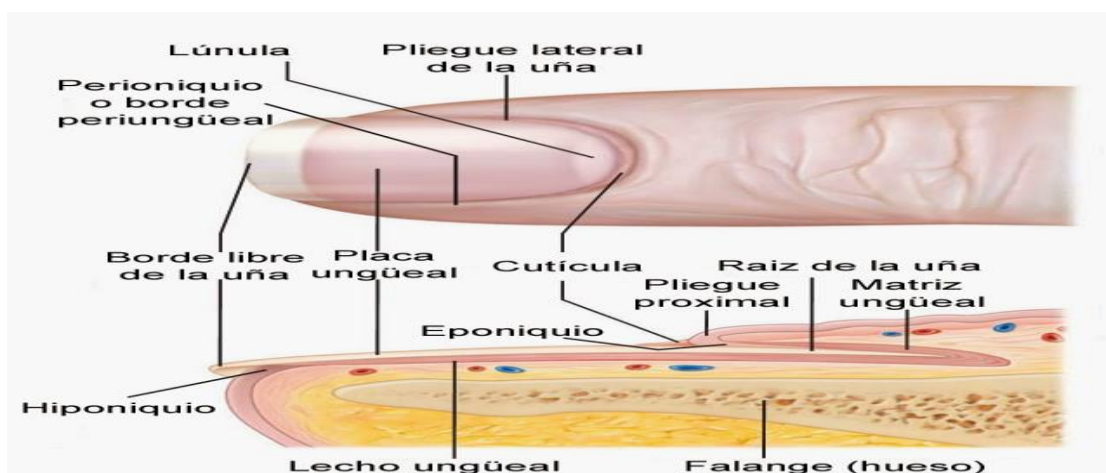
La uña está formada por la matriz, la placa y el lecho ungueal: La matriz es la raíz de la uña y la lúnula, la parte distal de la matriz, visible en muchas personas con un color diferente al resto de la uña. La placa ungueal es lo que normalmente conocemos como uña, un conglomerado de células córneas dispuestas en capas. (Garmendia, Viedma, & Arza, 2008)

La cara superficial es lisa y brillante y la cara más profunda presenta estriaciones que encajan con las estriaciones complementarias del lecho ungueal. La placa ungueal está rodeada por el perioniquio, constituido por los pliegues ungueales proximal y laterales.

El lecho ungueal es el tejido conectivo adherente que está debajo de la placa ungueal. El hiponiquio es la zona que marca la transición entre el lecho ungueal y el pulpejo del dedo, donde empieza el borde libre de la uña.

Las uñas de las manos crecen aproximadamente 0,1 mm al día en los adultos. En los ancianos la velocidad de crecimiento es menor y en los niños mayor. En las uñas de los pies el crecimiento es más lento, aproximadamente la mitad (0,03-0,05 mm/día).

En la imagen 2.1 se presentan las diferentes partes de la anatomía de la uña.



Fuente: Obtenido de: <http://sycuydalassontusmanos.blogspot.com/2014/11/que-es-la-una.html>



Al contraer el paciente la onicomicosis en alguno de los sitios que posee la anatomía de la uña, es importante la determinación de los posibles hongos que causaron este tipo de micosis, siendo de mucha importancia pues podría llegar a confundirse con algo simplemente leve o estético.

## **2.5 Agentes Etiológicos**

Existen tres agentes causales de los diferentes tipos de micosis, los dermatofitos, los mohos no dermatofitos y las levaduras, cada uno agrupado según el daño que provocan a las uñas y el agente causal.

En relación a esto se destaca que las infecciones por dermatofitos son consideradas las más prevalentes a nivel mundial con un porcentaje de un 80% a 90 % de las onicomicosis en presencia de estos agentes. (Balleste, Mouesques, & E., 2003) Seguidas por las levaduras en un promedio de 5% a 17% de las onicomicosis en general, en menor proporción 1% a 10% los mohos no dermatofitos.

A continuación se presenta la tabla 2.1 donde se clasifican los Agentes Etiológicos causantes de la onicomicosis, así como el tipo de lesión que provocan, las especies implicadas varían en el contexto de sus clasificación y resulta importante tal distinción al momento de la prescripción que es elaborada por el especialista de la salud, ya que un mal tratamiento puede provocar que el paciente no mejore pues se estaría prescribiendo un medicamento innecesario para tal patología.

Tabla 2.1: Agentes Etiológicos causantes de la onicomicosis

Clasificación	Especie de hongo	Tipo de lesión
<b>Dermatofitos</b>	Trichophyton rubrum (T. rubrum), Trichophyton mentagrophytes var. Interdigitales (T. mentagrophytes var. interdigitalis) y Epidermophyton floccosum (E. floccosum) los más conocidos y frecuentes.	Los hongos penetran en la uña a través de pequeñas erosiones sin producir paroniquia (inflamación del perioniquio). Al comienzo se afecta superficialmente la uña, empezando por el borde lateral o distal. La uña cambia de color, pudiendo partirse, engrosarse o abombarse.
<b>Mohos no dermatofitos</b>	Algunos tienen una distribución universal (Aspergillus spp., Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium spp., Acremonium spp.), mientras que otros son propios de otras latitudes (Scytalidium dimidiatum, etc.), por lo que se aíslan solo en inmigrantes y viajeros	Estos mohos, por no poseer queratinasas, no son considerados patógenos primarios, por lo tanto no son causantes primarios de distrofia ungueal significativa, sino que se trata de especies invasoras secundarias a uñas enfermas o comensales secundarios no invasores.
<b>Levaduras</b>	La especie más frecuentemente aislada es Candida albicans (C. albicans). Otras especies causantes de onicomicosis son C. parasilopsis, C. guillermondi, C. tropicalis, C. ciferrii, C. sake, C. haemulonii, C. famata.	Afectan generalmente a las uñas de la mano produciendo dolor, enrojecimiento, tumefacción y a veces supuración por la zona de la matriz de la uña y el repliegue subungueal. Sin tratamiento evoluciona de forma crónica, con invasión de la lámina ungueal.

Fuente: Elaborada por autoras

## 2.6 Clasificación clínica de la onicomicosis

### a) Onicodistrofia subungueal distal y lateral (OSDL)

También conocida con el nombre de Onicomicosis subungular distal y lateral consiste en la invasión en el hiponiquio y en el borde distal y lateral de la lámina ungueal, extendiéndose de forma lenta y progresiva hacia el sector proximal de la uña. (Balleste, Mouesques, & E., 2003)

En el sitio de penetración puede existir una paroniquia leve que retrocede o evoluciona a la cronicidad siendo el signo inicial de la uña infectada, una superficie estriada o deprimida y una mancha blanquecino-amarillenta que se extiende indefectiblemente hacia la base de la uña. La invasión fúngica del lecho ungueal es el estímulo para la producción de queratina, lo que posteriormente determina una hiperqueratosis subungueal y en consecuencia engrosamiento de la lámina.

Los microorganismos más frecuentemente asociados son dermatofitos, *C. albicans*, (*Candida albicans*) *Fusarium* spp., *Scytalidium* spp. *Scopulariopsis brevicaulis*. (Mendoza, Palacios, Cardona, & Gomez, 2012).

### b) Onicomicosis blanca superficial (OBS)

Se caracteriza por la invasión del estrato superficial de la lámina ungueal en cualquier sector (lateral, proximal, distal, centro) con manchas blancas, opacas en un área bien delimitada. Al principio estas lesiones pueden ser punteadas, de bordes irregulares, únicas o múltiples, las que se van extendiendo y coleasen a medida que la invasión progresa; en este sector la uña se torna quebradiza, blanda y áspera. Posteriormente la infección puede extenderse a través de la lámina ungueal e infectar el estrato córneo del lecho ungueal e hiponiquio.

El agente causante más frecuente en la OBS es *T. mentagrophytes* var *interdigitalis*, además varios mohos no dermatofitos como *Aspergillus terreus*, *Acremonium potronii* y *Fusarium oxysporum*.

### **c) Onicomicosis proximal subungueal (OPS)**

Ocurre cuando los hongos penetran por el pliegue proximal de la uña (en el área de la cutícula), invadiendo la lámina ungueal y migrando distalmente, comprometiendo en este proceso la matriz ungueal. Clínicamente esto se traduce por hiperqueratosis subungueal, onicolisis proximal, leuconiquia y destrucción de la lámina ungueal en el sector proximal. *T.rubrum* es el principal agente etiológico. (Garmendia, Viedma, & Arza, 2008)

### **d) OM (onicomicosis candidiásica) que incluye cuatro subtipos:**

- Paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria: es frecuente en personas que trabajan con las manos mojadas; la humedad continua afecta a la cutícula de la uña, que pierde sus propiedades de barrera, facilitando la entrada de microorganismos en el espacio subcuticular.
- Infección distal de la uña: es rara y afecta a pacientes con fenómeno de Raynaud o con insuficiencia vascular; no suele afectar a las uñas de los pies y produce poca hiperqueratosis subungueal, a diferencia de la OSDL.
- Candidiasis mucocutánea crónica: aparece en pacientes con disminución de la inmunidad celular y se acompaña siempre de afectación de las mucosas.
- Candidiasis secundaria: la mayoría de las veces se asocia a psoriasis.

### **e) OM (onicomicosis) con distrofia total**

Cualquiera de las anteriores, particularmente la OSDL (Onicodistrofia subungueal distal y lateral) puede progresar a esta forma clínica con destrucción total de la placa ungueal.

## 2.7 Diagnóstico de la onicomicosis

Es necesario iniciar realizando un diagnóstico diferencial ya que revela que muchas distrofias ungueales se producen por otras causas patológicas. Además es importante conocer la especie de hongo que causa la infección ya que el tratamiento se podrá orientar mejor en cada caso y en relación a esto se procede a la toma de muestras para determinar, si el paciente está padeciendo o no algún tipo de micosis.

### 2.7.1 Toma de muestras

La toma de muestra para cultivo debe realizarse antes de comenzar el tratamiento antifúngico. Si el paciente ya ha sido tratado se deberá esperar un tiempo después de la supresión del tratamiento antes de la recogida de muestras: 15 días si se han utilizado cremas antifúngicas, 1 mes para las lacas y de 1-3 meses para los antifúngicos sistémicos (1 mes para la griseofulvina y 3 para la terbinafina).

Para recoger la muestra se utiliza cualquier instrumento adecuado como tijeras, alicates o bisturí. La muestra deberá ser abundante, llegando si se puede hasta la zona sana si fuera posible y recogiendo trozos de uña y detritus de la parte inferior de la lámina ungueal. Debido a que muchas onicomicosis se inician en el lecho, más que en la propia uña, los restos subungueales pueden proporcionar buenos resultados en el diagnóstico.

Los hongos no dermatofitos se pueden encontrar como agentes etiológicos o como contaminantes en las onicomicosis. Se sugiere que cuando se encuentre en el primer cultivo un no dermatofito, el paciente deberá volver a examinarse en una visita posterior y tomar tres muestras de la uña afectada.

El diagnóstico se confirmaría si el cultivo para no dermatofitos fuera positivo en las tres muestras. En la onicomicosis blanca superficial se debe raspar la superficie de la uña. Si hay supuración, como en algunas onixis candidiásicas de las uñas de la mano, la muestra se recogería con una torunda. En los pies es necesario explorar los espacios interdigitales y realizar una toma de muestra de los mismos (es

especialmente rentable la toma de muestra del 4<sup>o</sup> espacio interdigital, incluso en ausencia de lesiones).

Una vez recogidas las muestras, se introducen en un bote estéril sin ningún tipo de medio de cultivo (se puede incluir también la punta del escobillón con el que se haya recogido la muestra).

El diagnóstico dependerá de varios factores, como la buena recogida de muestra, la experiencia del microbiólogo, la dificultad para distinguir entre los patógenos, los hongos saprofitos y los contaminantes.

## **2.8 Pruebas Diagnósticas**

### **2.8.1 Estudio micológico**

Consta del examen directo y cultivos; ambos se realizan luego de tomar la muestra a partir de las lesiones y siguen siendo la principal herramienta en el diagnóstico de las onicomicosis. (Balleste, Mouesques, & E., 2003)

- **Examen directo**

El examen microscópico directo de la muestra se hace con el agregado de hidróxido de potasio al 40%, esto permite ablandar, digerir y aclarar parcialmente la queratina, facilitando la visualización de los elementos fúngicos.

La preparación se observa entre lámina y laminilla en microscopio óptico a 200 y 400 aumentos. La microscopía podrá orientar sobre la etiología del agente fúngico; la observación de filamentos hialinos, regulares y artrosporados son sugestivos de dermatofitos; la presencia de hifas sinuosas, irregulares, con o sin conidias, con o sin pigmento, entre otras características, hacen sospechar la existencia de otros hongos miceliales no dermatofitos; si se observan levaduras ovaladas con o sin pseudofilamentos, no pigmentadas, dispuestas en acúmulos, ello induce a plantear la causa candidiásica de la onixis.

- **Cultivos**

Los cultivos son fundamentales para aislar e identificar el agente etiológico, sabiendo que ello puede modificar la conducta terapéutica.

Las muestras se siembran en Sabouraud (gelosa glucosada y peptonada de Sabouraud), para la mayoría de los hongos y en Sabouraud con cicloheximida para inhibir, total o parcialmente, el desarrollo de hongos contaminantes.

El aislamiento y la identificación del hongo en los cultivos se completan con una correcta valoración del mismo, siendo fundamental determinar si el hongo aislado está implicado en la onicopatía o es un mero contaminante.

En Nicaragua desde el mes de noviembre de 2012, se han incrementado a las tradicionales pruebas de laboratorio (observación al microscopio y cultivo) la realización de una prueba genética llamada PCR para hongos dermatofitos.

La PCR tiene una fiabilidad diagnóstica del 90%, frente a las pruebas tradicionales (KOH y Cultivo) que no superaban el 60% lo que ha supuesto un gran avance en el diagnóstico y que a día de hoy prácticamente todas las OM (onicomicosis) puedan ser confirmadas por el laboratorio de microbiología.

También se continua haciendo el cultivo para conocer la especie causante de la infección y para aislar otro tipo de hongos no dermatofitos, (pero los cultivos sólo crecen entre un los 40 y el 50% de las ocasiones) Con la PCR se gana precisión y rapidez en el diagnóstico. (Cuadra, 2013)

Una vez identificado la especie de hongo y el tipo de onicomicosis se procede al tratamiento, el cual puede variar y estar en dependencia de la idiosincrasia y patologías asociadas al paciente.

## 2.9 Tratamiento de los tipos de onicomicosis

El tratamiento de las onicomicosis puede ser difícil, pero se han venido alcanzando tasas de éxito más altas en los últimos años. Se deben considerar algunos factores antes de iniciar el tratamiento como: gravedad, microorganismo causal, medicamentos que recibe el paciente, edad, enfermedades concomitantes, procedencia del paciente, número de uñas afectadas, localización, subtipo clínico y otros factores pronóstico. (Mendoza, Palacios, Cardona, & Gomez, 2012)

Existen variedades para el tratamiento de la onicomicosis entre estos se encuentran: tópicos, sistémicos, tratamiento no farmacológico (eliminación quirúrgica o química), tratamientos naturales, tratamiento según el agente causal.

Cuando un paciente presenta onicomicosis se prescriben variedades de antifúngicos, que pueden ser de uso sistémico y de uso tópico, sin embargo se consideran hasta cierto punto más recomendables en ciertos casos los sistémicos por poseer mejor eficacia pero conllevan una serie de reacciones adversas en algunas ocasiones.

El tratamiento tópico está indicado en onicomicosis superficiales con afectación inferior al 50% de lámina ungueal y respeto de la matriz ungueal, y en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico esté contraindicado. En la actualidad se dispone de antifúngicos formulados en bases de lacas, consiguiendo que el principio activo contacte con la uña durante un periodo largo de tiempo y a una concentración eficaz.



Tabla 2.2: Tratamiento de las onicomicosis. Pautas de antifúngicos sistémicos.

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Itraconazol	Continua: 100 mg/día Intermitente: 100 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos: 6 meses Pies : 12 meses
Fluconazol	150-300 mg 1 vez/ semana	Manos: 6 meses Pies: 12 meses
Terbinafina	Continua:250 mg/ día Intermitente: 250 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos:2 meses Pies: 4 meses

Fuente: Tratamiento actual de la onicomicosis obtenido de: <http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL30.htm>

El tratamiento sistémico está indicado principalmente para las micosis por hongos oportunistas y algunas candidiasis agresivas con destrucción de la lámina ungueal (afectación profunda de la uña) o cuando fracasan los tratamientos tópicos.

## 2.10 Antifúngicos azoles

### 2.10.1 Aspectos generales

Los antifúngicos azoles son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos que se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. La naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico, toxicidad etc. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles (miconazol) y triazoles (**fluconazol**, **itraconazol**, voriconazol). (Catalan & Montejo, 2006)

El fluconazol es un bis-triazol fungistático de amplio espectro. Tiene actividad contra dermatofitos y *Candida* spp. Una de sus ventajas es que puede administrarse una vez a la semana. Pertenece al grupo de antifúngicos más numeroso, se caracterizan por su amplio espectro y sus múltiples presentaciones (oral, parenteral).

El itraconazol es un triazol de amplio espectro, con acción frente a dermatofitos, levaduras y otros mohos que pueden causar onicomicosis. Fluconazol es un triazol más hidrófilo y se une menos a la queratina que el itraconazol; se puede administrar tanto por vía oral como por vía parenteral.

Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20 a 71 años, que asisten al Hospital "Francisco Gómez Urcuyo", durante los meses Enero-Marzo del 2015.

Fluconazol presenta un espectro activo frente a la mayoría de especies de *Candida* spp., sin embargo gran parte de cepas de *Candida glabrata* y *Candida krusei* son resistentes. Tiene buena actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. Carece de actividad frente a *Aspergillus* s p., *Fusarium* s p., *Scedosporium* spp. Y *Penicillium* spp.

El itraconazol tiene una excelente actividad frente a la gran mayoría de especies de *Candida*, incluídas aquellas resistentes al fluconazol. Es activo frente a *C. immitis*, *C. neoformas*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffeii*. No tiene actividad frente a zigomicetos ni a *Fusarium*. (Catalan & Montejo, 2006)

## 2.10.2 Estructuras químicas de Fluconazol e Itraconazol

### FLUCONAZOL

Nombre IUPAC:

2-(2,4-Difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

Datos químicos

Fórmula:  $C_{13}H_{12}N_6F_2O$

Peso molecular: 315.6993 g/mol

Farmacocinética

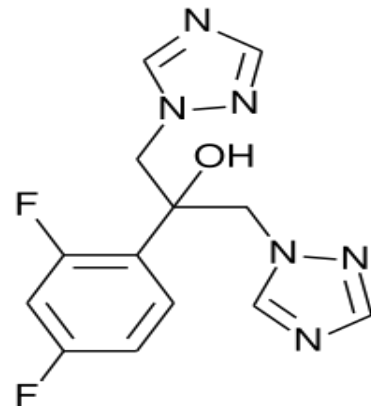
Biodisponibilidad: > 90 %

Unión proteica: 11-12 %

Metabolismo : Hepático 11%

Vida media: 30 horas(rango20-50horas)

Excreción Renal: 61 - 88 %



Fuente: Wikipedia obtenido de <https://es.wikipedia.org/wiki/Fluconazol>

## ITRACONAZOL

Nombre IUPAC:

2-Butan-2-il-4-[4-[4-[4-[(2R,4S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil]-1,2,4-triazol-3-ona

Datos químicos

Fórmula:  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

Peso molecular: 705,65 g/mol

Farmacocinética

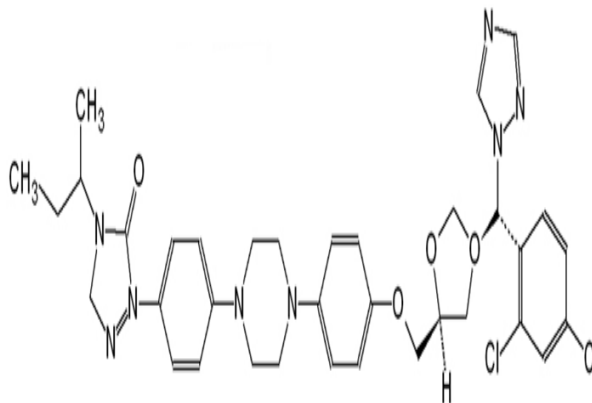
Biodisponibilidad: 99%

Unión proteica: 95%

Metabolismo: Hepático

Vida media: 40 horas

Excreción: Heces



Fuente: OnlineCosmo obtenido de: [ww.cosmos.com.mx/wiki/d10g/itraconazol](http://ww.cosmos.com.mx/wiki/d10g/itraconazol)

### 2.10.3 Presentaciones de fluconazol e itraconazol

Tabla 2.3:

Fluconazol	Itraconazol
Cápsulas de 150 mg	Tabletas o Cápsulas de 100 mg y 200 mg
Solución inyectable de 2 mg/ml	Solución inyectable 10 mg/ml
Suspensión oral de 50 mg/5ml	

Obtenido de: *Formulario Nacional de Medicamentos 2014* (Fuentes, 2014)

## 2.10.4 Indicaciones

El Fluconazol e Itraconazol son antifúngicos de amplio espectro se encuentran indicados para los siguientes tipos de infecciones:

Tabla 2.4:

<b>Fluconazol</b>	<b>Itraconazol</b>
Candidiasis vulvovaginal y balanitis por <i>Candida</i> .	Candidiasis orofaríngea cuando no hay respuesta a agente tóxico, y en caso de falla de fluconazol.
Candidiasis del pene.	Candidiasis vulvovaginal, como alternativa a los antimicóticos locales y al fluconazol.
Candidiasis orofaríngea y esofágica.	Tiña corporis, cruris, pedis y manuum; pitiriasis versicolor, como alternativa a azoles tóxicos y fluconazol
Candidiasis sistémica	<b>Onicomicosis como alternativa a terbinafina.</b>
Tiña cruris (micosis de la ingle), corporis, pedis pitiriasis versicolor.	Aspergilosis como alternativa al voriconazol y a la anfotericina.
<b>Onicomicosis (micosis de uña).</b>	Histoplasmosis, Candidiasis sistémica y criptococcosis
Coccidioidomicosis.	Profilaxis de recaídas de infección micótica en pacientes con VIH.
Infecciones invasivas por <i>Candida</i> e infecciones Criptococosis (meningitis).	Profilaxis en pacientes con neoplasia hematológica o sometido a trasplantes de médula ósea.

Obtenido de: Formulario Nacional de Medicamentos 2014 (Fuentes, 2014)

## 2.10.4 Posología

### Fluconazol:

Onicomicosis: 3-6 kg semanal por 12 a 16 semanas en infecciones de uñas de las manos, o 3-6 mg/kg semanal por 18-26 semanas caso de uñas del pie, también se recomienda esquema de 150mg semanal de 4-6 meses en caso de uñas de la mano, y por 9-12 meses en caso de las uñas de los pies. (Fuentes, 2014)

### Itraconazol:

Onicomicosis: 100 mg P.O, id por 3 meses, o 100 mg bid por 7 días, repetir mismo esquema con 21 días de intervalo; 2 cursos para uñas de las manos y 3 cursos para las uñas de los pies. (Fuentes, 2014)

## 2.10.5 Biodisponibilidad

### Fluconazol:

Este compuesto tiene una alta biodisponibilidad luego de su administración oral, alcanzado concentraciones plasmáticas 80% de las obtenidas en comparación a una dosis endovenosa. No interfieren en su absorción los inhibidores H<sub>2</sub> o los alimentos en forma significativa y su prolongada vida media permite una dosificación diaria. (Fica, 2004)

### Itraconazol:

La biodisponibilidad del itraconazol es de un 40-55% si se administra con el estómago vacío aumentando hasta el 90-100% cuando en cambio, cuando el itraconazol se administra en solución oral en ayunas, la biodisponibilidad es del 72%, reduciéndose hasta el 55% cuando se ingiere con alimentos. Por este motivo, las dosis de itraconazol en cápsulas o en solución oral no son intercambiables: la solución oral se debe administrar en ayunas mientras se recomienda que las cápsulas sean ingeridas con los alimentos. Esto se debe a que el itraconazol requiere para su absorción un medio ácido, de manera que el fármaco es susceptible de interacciones por parte de medicaciones que modifican el pH del tracto digestivo. (IQB. , 2014)

### **2.10.6 Mecanismo de acción de fluconazol e itraconazol**

Los hongos son microorganismos eucarióticos que poseen una membrana nuclear discreta y un núcleo que contiene varios cromosomas. Las paredes celulares de los hongos son rígidas y generalmente están formadas por quitina, glucano y nanoproteínas; además, la membrana citoplasmática contiene esteroides, principalmente ergosterol, que constituye el blanco de acción de algunos fármacos antimicóticos, por ejemplo del fluconazol, el cual es un antimicótico del grupo de los azoles, específicamente triazol. (Perez, 2013). Por su amplio espectro de actividad son los fármacos de primera elección para casi todas las micosis superficiales.

En relación a esto el fluconazol e itraconazol actúan inhibiendo la síntesis fúngica de esteroides. Mediante la inhibición de la enzima lanosterol 14- alfa desmetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. Los imidazoles y en grado variable los triazoles, también interactúan con el complejo P-450 de la especie humana, provocando interferencias metabólicas con ciertas hormonas o interacciones con fármacos metabolizados bajo este sistema. (Fica, 2004)

### **2.10.7 Farmacocinética y Farmacodinamia**

El fluconazol presenta una farmacocinética lineal, permitiendo mayores concentraciones plasmáticas cuando se incrementa la dosis aplicada, mientras que el itraconazol presenta una farmacocinética no lineal pero dosis dependiente. La concentración plasmática aumenta con el incremento de dosis pero más allá de lo esperado, presumiblemente por una saturación en el proceso de eliminación (Fica, 2004)

Las concentraciones plasmáticas de fluconazol en el estado estacionario se alcanzan dentro de 5-10 días a dosis en el rango de 50-400 mg / día, y el plazo de

2 días cuando se administra por primera vez una dosis de carga de doble de la dosis diaria habitual.

El fluconazol se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales. La saliva, el esputo, las uñas, las ampollas, y las concentraciones en las secreciones vaginales son aproximadamente iguales a las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de orina y la piel son aproximadamente 10 veces mayor que la de las concentraciones plasmáticas.

Se pueden conseguir concentraciones altas en la córnea, el humor acuoso, y el cuerpo vítreo después de la administración intravenosa. El fluconazol se distribuye bien en el LCR, y alcanza concentraciones en el LCR que son 50-94% de las concentraciones plasmáticas, independientemente del grado de la inflamación meníngea. La unión a proteínas oscila entre el 11-12%.

El fluconazol no parece experimentar un metabolismo de primer paso. La eliminación es principalmente renal, y aproximadamente el 60-80% de la dosis se excreta en la orina sin cambios, y el 11% en forma de metabolitos. La disfunción renal prolonga la vida media y aumenta las concentraciones plasmáticas.

El Itraconazol es una droga altamente liposoluble que requiere un medio ácido para absorberse en forma adecuada. Los valores plasmáticos aumentan al administrar la droga inmediatamente después de las comidas o junto con bebidas acidificantes (jugos y gaseosas). El 9% de la droga se une a proteínas plasmáticas, alcanzando altos niveles tisulares a pesar de su baja concentración en la sangre.

A diferencia del Fluconazol, el Itraconazol es eliminado lentamente de los tejidos, lo que prolonga su efecto terapéutico (luego de una dosis de carga se detecta droga hasta 2 semanas más tarde). Su vida media oscila entre 15 y 42 horas. Por sus características lipofílicas, solo una mínima cantidad de la droga se detecta en orina, saliva y LCR.

El Itraconazol es metabolizado en el hígado en forma completa siendo eliminado con las heces. Uno de los metabolitos presenta actividad antimicótica similar a la droga madre. No es necesario corregir las dosis en la insuficiencia renal ni luego de la hemodiálisis o diálisis peritoneal. (Vives, Ventriglia, & Medvedosky., 2004)

### 2.10.8 Reacciones Adversas de itraconazol y fluconazol

El fluconazol e itraconazol pueden producir una serie de efectos adversos que, aunque no todas las personas los sufran, es importante conocerlos para que, en caso de que aparezca alguno de ellos, acudir a su médico lo antes posible.

Esquema 2.2:

Fluconazol	Itraconazol
<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, erupción cutánea (suspender tratamiento, o continuar y vigilar de cerca si la infección es invasiva o sistémica).</li><li>• Menos frecuentes: La dispepsia, vómitos, alteración del gusto, trastornos hepáticos, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, mareo, convulsiones alopecia, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson (mas probable en pacientes VIH-positivos).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, con menor frecuencia vómitos, dispepsia, alteraciones del gusto, flatulencia, diarrea, estreñimiento, edema, dolor de cabeza, mareo, parestesia (suspender el tratamiento si se presenta neuropatía) trastorno menstrual y alopecia.</li><li>• Rara vez: Pancreatitis, disnea, hipoestesia, poliuria, trastornos visuales, tinnitus.</li></ul>

Obtenido de: *Formulario Nacional de Medicamentos edición 2014*



## **2.10.10 Interacciones medicamentosas de itraconazol y fluconazol**

En el caso de fluconazol aumenta las concentraciones de ciclosporina, diazepam, midazolam, zidovulina fenitoína, sulfuniurea y posiblemente de la teofilina; puede reducir el efecto antiagregante clopidogrel; aumenta el efecto anticoagulante de los cumarínicos; aumenta los efectos secundarios de los ciclofosfamida; la concentración plasmática del fluconazol aumente; rifampicina reduce la concentración plasmática de fluconazol, simvastatina aumenta el riesgo de miopatía no utilizar con eritromicina. (Fuentes, 2014)

El itraconazol aumenta las concentración plasmática aliskiren (evitar uso concomitante) ciclosporina, fentanil, digoxina, atorvastina y simvastatina; reduce las concentraciones plasmáticas de itraconazol: fenitoína y rifampicina; puede reducir el efecto antiagregante de clopidogrel; y aumentar el efecto anticoagulante de los cumarínicos, aumenta el riesgo de toxicidad de la colchicina con ritonavir puede aumentarse una o ambas concentraciones plasmáticas.

## **2.11 Terbinafina**

### **2.11.1 Aspectos generales**

La terbinafina es una alilamina de amplio espectro antimicótico. Al aplicarse en bajas concentraciones se comporta como fungicida contra dermatófitos y ciertos hongos dimórficos. En el caso de las levaduras, su actividad es fungicida o fungistático dependiendo de la especie.

Se distribuye mayormente a nivel del estrato córneo, como también en sebo, uñas, cabello y dermi, es característicamente lipofílico. La absorción de terbinafina es aproximadamente de un 70%, la concentración pico se produce después de 2 hora; se excreta por orina aproximadamente en un 60% y en heces en un 20%; Una de sus ventajas es que no es hepatotóxico, a diferencia de la mayoría de derivado de imidazólico. (Civita, 1993)

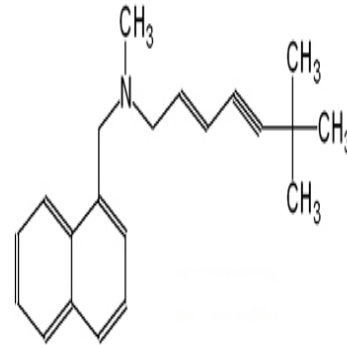
## Estructura química de Terbinafina

Nombre (IUPAC) sistemático

N-[(2E)-6,6—dimetil-2-hepten-4-inil]-N-metil-1-naftalenmetanamina

Datos químicos

Fórmula  $C_{21}H_{25}N$   
Peso mol. 291.43 g/mol



Farmacocinética

Unión proteica >99%  
Metabolismo Hepático  
Vida media 36 h.

Fuente: Wikipedia obtenidode<https://es.wikipedia.org/wiki/Terbinafina>

Los Anti fúngico Alilamina tienen Actividad fungicida frente a hongos dermatofitos, Aspergillus, Candida parapsilosis, Malassezia furfur, Cryptococcus neoformans, hongos dimorfos, algunos agentes de la feohifomicosis, cromoblastomicosis, hialohifomicosis, y micetoma.

### 2.11.2 Presentaciones

- Tabletas de 250 mg (base)
- Loción al 1%

### 2.11.3 Indicaciones

Para el tratamiento de:

- Onicomycosis (infección de uñas causada por hongos dermatófitos).
- Tiña capitis (infección por hongos en el cuero cabelludo).
- Tiña corporis (infección por hongos en el cuerpo).
- Tiña cruris (infección en la ingle).
- Tiña pedis (infección de hongos en pies, interdigital o planta, pie de atleta).
- Infecciones cutáneas por levaduras causadas por el género candida, como Candida albicans. (UNIPHARM)

### 2.11.4 Posología

Adultos:

Onicomycosis: 125mg. dos veces al día o 250 mg. una vez al día por un periodo de 8 semanas a 3 meses, aunque la duración del tratamiento puede verse prolongado, dependiendo de la gravedad de la infección.

Tiña pedis y tiña capitis: 125 mg dos veces al día o 250 mg una vez al día por 4 a 6 semanas.

Tiña cruris o tiña corporis: 125 mg dos veces al día o 250 mg una vez al día por 2 a 4 semanas.

Niños:

Niños a partir de 5 años (20 -40 Kg.): 125 mg. una vez al día.

Niños con un peso mayor a 40 Kg.: 250 mg. una vez al día. Si no cumple el tratamiento lo más probable es que la enfermedad se vuelva a presentar con mayor intensidad y este medicamento ya no le servirá para detener la infección.

### **2.11.5 Biodisponibilidad**

Los niveles plasmáticos máximos después de la terbinafina oral se alcanzan a las 2 horas, siendo la biodisponibilidad del orden del 40%. La administración de la terbinafina con la comida aumenta la biodisponibilidad en un 20%. Aunque este antifúngico se une en gran medida a las proteínas del plasma (> 995) se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo los cabellos, las uñas y el sistema nervioso central. A las 24 horas de iniciarse un tratamiento la terbinafina ya es detectable en el estrato córneo y después de 2 semanas de tratamiento, su acumulación es tal que se encuentran concentraciones significativas del fármaco en la piel durante 2 ó 3 meses. (IQB, 2005)

### **2.11.6 Mecanismo de acción**

La terbinafina es un fármaco antifúngico que puede ser administrado por vía oral o aplicada tópicamente. Tiene unas propiedades similares a las de la naftifina, con la que está químicamente emparentado. La terbinafina por vía oral es muy efectiva en el tratamiento de las onicomicosis debido a su espectro y actividad antimicóticos y por su capacidad para concentrarse en la queratina de las uñas. En este sentido, la terbinafina es superior a la griseofulvina y al itraconazol. El porcentaje de curaciones de onicomicosis con la terbinafina es del 50-70%. (IQB, 2005)

Los antifúngicos con estructura de alilamina ejercen su efecto antimicótico, interfiriendo con la biosíntesis del esterol al inhibir la enzima esqualeno-monooxigenasa. La acumulación de esqualeno en la membrana de la célula debilita la membrana de los hongos sensibles. Además, la inhibición de la monooxigenasa ocasiona una deficiencia de ergosterol, un componente de la membrana de los hongos, necesario para su crecimiento. (IQB, 2005)

La terbinafina actúa por inhibición de la enzima escualeno epoxidasa en la membrana celular micótica, por lo que también altera la síntesis de esteroides, conduce a déficit de esterol y acumulación de escualeno causando la muerte celular micótica. Por eso es tan eficaz en la onicomicosis; tres meses de tratamiento bastan para erradicar el hongo, lo que no sucedía antes con otros antimicóticos. (Tapia, 2005)

### **2.11.7 Farmacocinética y farmacodinamia**

La terbinafina se puede administrar por vía oral y tópica. La absorción sistémica desde una aplicación tópica es muy variable dependiendo del lugar de la aplicación y del estado de la piel. En muchos de los pacientes, los niveles plasmáticos de terbinafina o de su metabolito son indetectables después de una administración tópica. La absorción de la terbinafina a través de la piel es entre 37 y 40 veces menos que después de una dosis oral. La administración de la terbinafina con la comida aumenta la biodisponibilidad en un 20%. Aunque este antifúngico se une en gran medida a las proteínas del plasma (> 99) se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo los cabellos, las uñas y el sistema nervioso central.

A las 24 horas de iniciarse un tratamiento la terbinafina ya es detectable en el estrato córneo y después de 2 semanas de tratamiento, su acumulación es tal que se encuentran concentraciones significativas del fármaco en la piel durante 2 ó 3 meses.

La fase alfa de eliminación de la terbinafina es de unas 36 horas, mientras que la fase terminal es de 200 a 400 horas. El fármaco se puede detectar en las uñas hasta 90 días después de interrumpir el tratamiento. La mayor parte de la terbinafina es metabolizada por oxidación e hidrólisis, conociéndose 5 metabolitos, todos ellos inactivos. El más importante es la N-desmetilterbinafina que supone el 10-15% de la dosis.

Después de una dosis oral, el 70% de la terbinafina se elimina en la orina en forma de los metabolitos anteriores, conjugados y sin conjugar. El aclaramiento de la terbinafina se reduce en un 50% en los pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal (CICr < 50 ml/min) pudiendo ser necesarios reajustes en las dosis. (IQB, 2005)

### **2.11.8 Reacciones adversas**

Malestar abdominal, anorexia, náuseas, diarrea, cefalea, erupción cutánea y urticaria, artralgias o mialgias; con menores frecuencias alteraciones del gusto; rara vez toxicidad hepática, (ictericia, colestasis y hepatitis), en cuyo caso suspender el tratamiento; angiodema, mareos, malestar general, parestesia, hipoestesia, fotosensibilidad, alteraciones psiquiátricas. (Fuentes, 2014)

### **2.11.9 Interacciones medicamentosas**

El aclaramiento plasmático de la terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P-450. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, la dosis de terbinafina deberá ajustarse consecuentemente.

Los siguientes medicamentos pueden incrementar el efecto o la concentración plasmática de terbinafina: La cimetidina disminuyó el aclaramiento de terbinafina en un 33%, la rifampicina incrementó el aclaramiento de terbinafina en un 100%.

Cafeína: La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la cafeína administrada por vía intravenosa en un 19%. La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la desipramina en un 82%.

La terbinafina incrementó el aclaramiento de la ciclosporina en un 15%. (NORMON)

A continuación se describen que son las pruebas de funciones hepática así como la importancia de éstas al momento de utilizar fármacos que en cantidades inadecuadas o por tiempo prolongado pueden llegar a causar algún tipo de alteración hepática en el organismo del paciente.

## 2.11 Pruebas de las funciones hepáticas

Las pruebas de la evaluación de la función hepática se fundamentan en la valoración que participan o se generan en las diferentes funciones hepáticas.

Pruebas que valoran la capacidad funcional:

- Metabolismo de la bilirrubina: bilirrubina total, bilirrubina directa.
- Función sintética o metabólica: tiempo de protrombina (factores de coagulación, niveles de albumina, amonio en sangre (relacionada con la síntesis de urea)
- Pruebas que evalúan el daño celular del hepatocito: Transaminasa: alanino aminos transferasa (GPT o ALT), aspartato transferasa (GOT o AST)
- Hierro sérico.
- Pruebas que evalúan el daño de la vía biliar (formación y excreción de la bilis)
- Bilirrubina directa y total.
- Fosfatasas alcalinas (FA): tiene varios isoenzimas distribuidas ampliamente en varios órganos (hígado, hueso, riñón, intestino y placenta). En el hígado son liberadas por las células de la membrana del canalículo biliar.
- Gama glutamil transpeptidasa (GGT): es de origen microsomal y aunque se halla predominantemente en riñon y páncreas, su elevación es casi exclusiva en hepatopatías, encontrándose los mayores incrementos de estados de colestasis.

### **2.11.1 Perspectiva farmacéutica de la importancia de las pruebas de funciones hepáticas**

Los exámenes de laboratorio permiten evaluar diferentes funciones biológicas fisiológicas del organismo. Por ello, estas valoraciones se convierten en parámetros o indicadores de tipo cuantitativo que posibilitan valorar y seguir la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico. (Roche Diagnostics S.I, 2006)

Desde la perspectiva farmacéutica, las pruebas de la función hepática pueden ser utilizadas con tres propósitos básicos:

1. Determinación del estado del hígado
2. Contribución al ajuste de pauta o a la recomendación de la no utilización de medicamentos.
3. Valoración y seguimiento de la seguridad de algunos medicamentos.

### **2.11.2 Determinación del estado del hígado. Papel de las transaminasas: glutámico pirúvico transaminasa (GPT) y glutámico oxalacética transaminasa (GOT).**

Las transaminasas GPT y la GOT son enzimas intracelulares cuyos niveles plasmáticos normalmente son inferiores a 10-40 unidades internacionales por litro (U/L), aunque dicho valor puede variar, dependiendo del laboratorio. Por ello, su aumento plasmático es un indicador sensible, aunque inespecífico, de daño celular y de enfermedad hepática aguda. Estas dos enzimas participan en la transferencia reversible de un grupo amino entre un aminoácido y un cetoácido, paso fundamental en la síntesis de los aminoácidos necesarios para la producción hepática de proteínas.

La GOT se localiza principalmente en la mitocondria hepática y la de otros órganos (corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos). (Roche Diagnostics S.I, 2006)



Por su parte, la GPT se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito, tiene una semivida más corta, siendo, por tanto sensible, específica de daño hepático y el indicador de riesgo más adecuado del estado del hígado.

En general, los niveles de transaminasas aumentan cuando existe daño de la membrana celular (alteración) y no siempre requiere la necrosis de los hepatocitos (lesión hepática).

Sin embargo, se debe tener presente las siguientes limitaciones:

- La correlación, entre la magnitud del aumento en los niveles de las transaminasas y el daño celular hepático, es baja. Aunque un aumento en las transaminasas de 3 o más veces en su valor es indicador de alteración no siempre produce la lesión (necrosis). Lo que se debe a la gran capacidad de adaptación del hígado (tolerancia) a ataques de sustancias.
- La valoración aislada de las transaminasas, como indicador de enfermedad hepática, no es suficiente, existen otras valoraciones que permiten una mayor precisión del grado de función hepática, como son la bilirrubina (directa y total) la fosfatasa alcalina, GGT, la albumina y el estado de coagulación (INR y TP).
- La elevación de transaminasa ocurre en la mayoría de los desórdenes hepáticos e incluso en algunos extra-hepáticos. (Roche Diagnostics S.I, 2006)
- Presencia de aumento de valores en personas sanas: puede suceder, como en cualquier prueba, que el 2.5% de la población sana presenten valores de transaminasas por encima del rango considerado como normal.

### **2.11.3 Causas hepáticas de hipertransaminasemia (normalmente prolongadas: más de seis meses)**

- **Medicamentos, incluyendo productos fitoterapéuticos.**
- Consumo de alcohol.
- Hepatitis crónica B y C.

### III CAPITULO: PREGUNTAS DIRECTRICES

1. ¿En relación a la edad y el sexo, que pacientes son más afectados por la onicomicosis?
2. ¿Cuál de los tipos de onicomicosis que se presentan en la clasificación clínica prevalece en mayor proporción?
3. ¿Qué resultados presentaron los pacientes en las pruebas de función hepáticas, tras el tratamiento con fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg)?
4. ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones hepáticas, causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) en los pacientes en estudio?

## **IV CAPTULO: DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1 Descripción del ámbito de estudio**

El Hospital Dermatológico de referencia nacional “Francisco Gómez Urcuyo” está ubicado en el Barrio Monseñor Lezcano de la Estatua 1 cuadra al sur 1 ½ cuadra oeste.

Cuenta con los servicios de:

Emergencia

Medicina interna

Consulta externa

Farmacia

Laboratorio Clínico

### **4.2 Tipo de estudio**

Según Mc. Graw Hill (Judith A. Owen) el presente estudio es un estudio epidemiológico de prevalencia ya que éstos identifican y determinan características de la salud en una muestra representativa y en un momento dado.

Este estudio es de corte transversal, ya que se busca conocer todos los casos de cierta condición en una población seleccionada, en un punto determinado de tiempo.

De acuerdo a la medición de la información es retrospectivo ya que se partió de un tiempo establecido hacia el pasado. Según la metodología de Sampieri (Sampieri, 1991) esta investigación debido al análisis de la información es de tipo cualitativa y descriptiva, porque se observan y describe una serie de variables que permite conocer las características de los pacientes cuyos casos presentaron alteraciones en las pruebas hepáticas, proporcionando información a lo largo de la investigación.

### **4.3 Universo:**

Pacientes que asisten al Hospital Dermatológico de Referencia nacional “Francisco Gómez Urcuyo” durante el periodo de Enero-Marzo del 2015.

### **Población:**

Pacientes que asisten por onicomicosis al Hospital Dermatológico de Referencia nacional “Francisco Gómez Urcuyo” durante el periodo de Enero-Marzo del 2015

### **Muestra**

La muestra consta de 185 pacientes de 20-71 años seleccionados bajo el criterio de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes en edades comprendidas entre 20-71 años, con onicomicosis tratados con fluconazol tableta (150mg), terbinafina (250 mg) o itraconazol (100 mg), en los meses de Enero-Marzo 2015.
- Pacientes en edades comprendidas entre 20-71 años, con onicomicosis, tratados con alguno de estos antifúngicos y que se les practicó pruebas de función hepáticas.
- Pacientes en edades comprendidas entre 20-71 años, con onicomicosis, tratados con alguno de estos antifúngicos y que presentan antecedentes familiares de diabetes mellitus, hipertensión arterial.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no están dentro del rango de edad 20-71 años con onicomicosis.
- Pacientes que ingresaron con onicomicosis fuera del periodo Enero-Marzo 2015.
- Pacientes de 20 a 71 años que abandonaron el tratamiento.

## 4.4 Variables dependientes e independientes

### Variables dependientes

Factores predisponentes

Diagnóstico

Fármaco

Alteraciones Hepáticas

### Variables independientes

Prevalencia

Infección

Paciente

Edad

Sexo

#### 4.4.1 Operalización de las variables

<b>Variables independientes</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Criterio</b>
<b>Prevalencia</b>	Prevalencia se define el número de casos de una enfermedad o evento en una población y en un momento dado.	Epidemiología	Expediente clínico
<b>Infección</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.	Dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos	Expediente clínico
<b>Paciente</b>	Individuo que es examinado medicamente o al que se administra un tratamiento. Proviene del verbo latino “pati” que quiere decir “el que sufre.	Joven Adulto Anciano	Expediente clínico
<b>Edad</b>	Tiempo de existencia de una persona, desde su nacimiento hasta la actualidad.	20-71 años	Años
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que define el género del individuo en el periodo de realización del estudio.	Femenino Masculino	Género

#### 4.4.1 Operalización de las variables

<b>Variables dependientes</b>	<b>Conceptos</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Criterio</b>
<b>Factores predisponentes</b>	Elemento o circunstancia que contribuye, junto con otras cosas, a producir un resultado.	Edad avanzada Factores familiares Salud deteriorada Tipos de climas	Expediente clínico
<b>Diagnóstico</b>	Identificación de un proceso o enfermedad mediante la evolución específica de signos, clínicos, síntomas y técnicas especiales.	Onicomycosis	Expediente clínico
<b>Fármaco</b>	(Principio activo) capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica de quien lo consume.	Fluconazol Itraconazol Terbinafina	Expediente clínico
<b>Alteraciones Hepáticas</b>	Son cambios fisiológicos que se producen en la actividad hepática, las cuales se manifiestan a través de los aumentos de transaminasas GOT y GPT en este caso.	Valores de transaminasas GOT y GPT	Expediente clínico

## **4.5 Materiales y Métodos**

### **4.5.1 Materiales para recolectar información**

Se elaboró una ficha de recolección de datos, que consignan las principales características de los pacientes y permita evaluar a quienes se les practicaron pruebas de las funciones hepáticas durante el tiempo que fueron medicados con alguno de los siguientes antifúngicos, fluconazol tableta de 150 mg, terbinafina tableta de 250 mg o itraconazol tableta de 100 mg.

### **4.5.2 Materiales para procesar la información**

- Gráficos de barra y pastel.
- Esquemas
- Microsoft Word
- Microsoft Excel
- Instrumento para la recolección de muestras



## V RESULTADOS

Los siguientes resultados fueron obtenidos del estudio de 185 expedientes de pacientes que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, con edades comprendidas entre 20-71 años, que presentan onicomicosis cuyo tratamiento incluye el uso oral de Fluconazol (150mg), Itraconazol (100mg) o Terbinafina (250mg). Además del análisis basado en los objetivos propuestos en el presente estudio.

### **Objetivo 1.**

**Caracterizar la población estudiada afectada por onicomicosis de acuerdo a su edad y sexo.**

Según la distribución por edad, la mayor cantidad se obtuvo de 72 pacientes afectados con onicomicosis entre las edades de 20-32 años (39%), 49 pacientes de 33-45 años (26%), 38 pacientes de 46-58 años (21%) y en menor proporción 26 pacientes de 59-71 años (14%). (Anexo 2, tabla N° 2.1)

De acuerdo a la distribución por sexo, el más afectado por onicomicosis corresponde al sexo femenino ya que se obtuvo 143 pacientes (77%) mientras que el sexo masculino 42 pacientes (23%). (Anexo 2, tabla N° 2.2)

### **Objetivo 2.**

**Mencionar la clasificación clínica de la onicomicosis utilizada en el diagnóstico.**

Tomando en cuenta dicha clasificación utilizada en el diagnóstico de pacientes afectados por tal patología, según la distribución la mayor cantidad de casos registrados corresponde al tipo de onicomicosis subungueal distal y lateral con 96 casos (52%), siguiendo la onicomicosis candidiásica con 65 casos (35%) siendo estas las más frecuentes entre los pacientes con un número significativamente mayor en cuanto a la onicomicosis blanca superficial con 13 casos (7%), siguiendo la proximal subungueal con 8 casos (4%) y por último la onicomicosis con distrofia

total en la cual se registraron 3 casos (2%) siendo la que presentó el menor número de casos. Anexo (Tabla 2.3)

### **Objetivo 3.**

**Determinar los resultados obtenidos de las pruebas de función hepática, realizadas a los pacientes tratados con alguno de estos antifúngicos.**

Según el protocolo establecido por el Hospital “Francisco Gómez Urcuyo” a los pacientes se les realiza pruebas de función hepática antes, durante y al finalizar el tratamiento con alguno de estos antifúngicos, por lo tanto a los 185 pacientes que corresponden a la muestra se les realizaron pruebas de función hepática las cuales sirven de soporte para establecer la pauta terapéutica adecuada a los pacientes en el momento de prescribir su terapia farmacológica.

Según la distribución por alteraciones hepáticas correspondientes al antifúngico utilizado, 65 pacientes utilizaron fluconazol 150mg de los cuales 30 casos presentaron alteraciones hepáticas (52%), 60 pacientes utilizaron itraconazol 100mg en donde 19 casos presentaron alteraciones hepáticas (33%), 55 pacientes utilizaron terbinafina y 9 casos mostraron alteraciones hepáticas (15%).

Los pacientes que presentaron alteraciones hepáticas tras el uso de fluconazol 150mg según los rangos de edad establecidos, 2 pacientes de 20-32 años, 5 pacientes de 32-45 años, 9 pacientes de 46-58 años, 14 pacientes de 58-71 años mientras que los pacientes que utilizaron itraconazol 100mg presentaron 3 casos de alteraciones hepáticas en la edades de 33-45 años, 6 pacientes de 46-58 años y 10 pacientes de 59-71 años seguido de los pacientes que usaron terbinafina 250mg donde 4 pacientes de 46-58 años y 5 pacientes de 59-71 años. Anexo (tabla 2.4)

Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20 a 71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015.

#### Objetivo 4.

Estimar la prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150mg), itraconazol (100mg) y terbinafina (250mg), en los meses de enero marzo 2015.

- Estimación de la prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, quienes acuden al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses de Enero- Marzo del 2015.

$$\% \text{ prevalencia} = \frac{\text{No de casos que presentaron alteraciones hepáticas}}{\text{Total de poblacion en estudio}} * 100$$

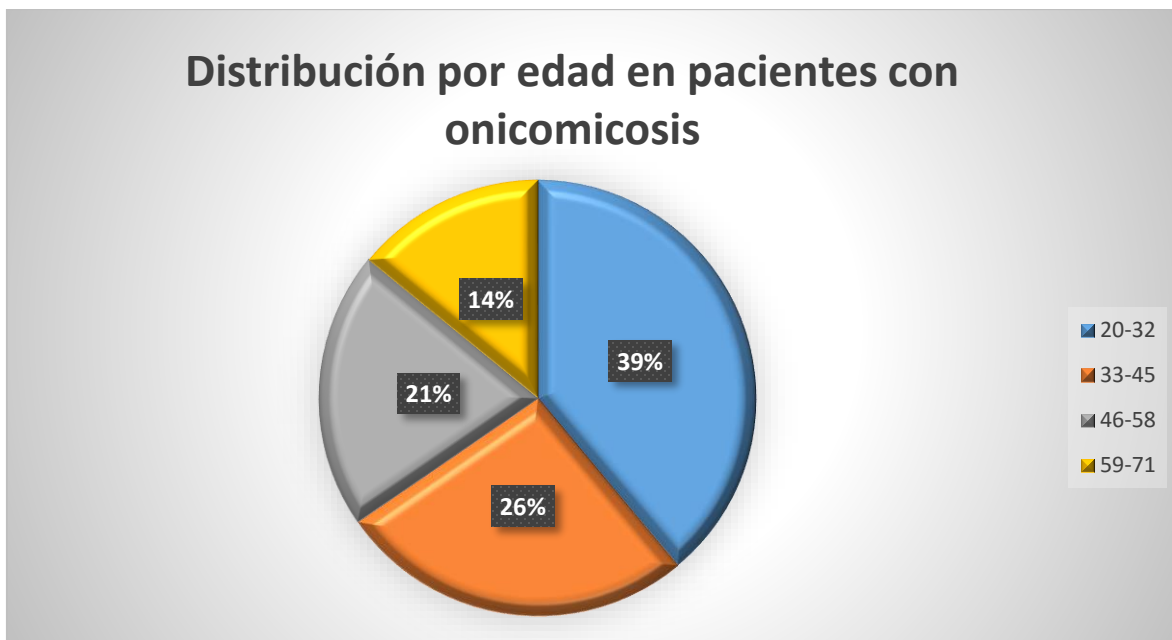
$$\% \text{ prevalencia} = \frac{58 \text{ casos con alteraciones}}{185 \text{ casos con onicomicosis}} * 100 = 31.35\%$$

La prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20 y 71 años, quienes acuden al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo” es de 31.35 %, durante período de tiempo en estudio Enero, Febrero y Marzo 2015.

## 5.1 ANALISIS DE LOS RESULTADOS

- Caracterización de la población estudiada afectada por onicomicosis de acuerdo a su edad.

Gráfico 1.



**Fuente 1: Tabla N°.2.1 (Ficha de recolección de datos).**

Como se refleja en el gráfico 1 el rango de edad con el porcentaje más alto de pacientes afectados por onicomicosis es el que comprende de 20 a 32 años de edad es decir los jóvenes, es muy notable la disminución del índice de pacientes afectados por esta patología conforme aumenta la edad.

Entre factores que predisponen a este grupo de pacientes jóvenes (20 a 32 años) están:

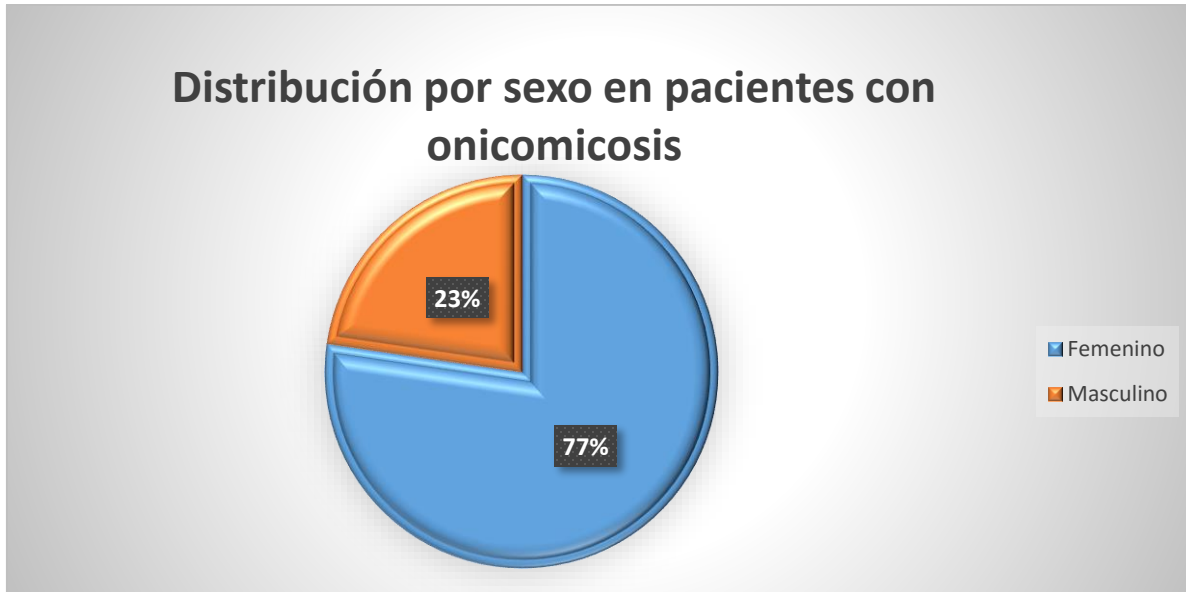
- Utilización de calzado oclusivo (lo cual conlleva al desarrollo de hongos pues al no haber variación en el estilo de calzado, los hongos que por lo general progresan en ambientes húmedos crecerán con facilidad en dichos sitios), usar zapatos de algún familiar o amistad que padezca de esta patología, caso

frecuente en los jóvenes que tienden a compartir sus pertenencias sin tomar en cuenta esta medida higiénica.

- Algunas actividades realizadas en la mayoría por jóvenes son desempeñadas en lugares que propician un hábitat ideal para el desarrollo y reproducción de hongos (dermatofitos, no dermatofitos o levaduras) tales sitios de posible contaminación son (duchas públicas, gimnasios y piscinas).
- En el caso de las piscinas y duchas públicas, es común observar a jóvenes sin el calzado adecuado, exponiendo sus pies a contraer esta patología ya que los hongos crecen por lo general en tales sitios (esquinas de las piscinas, pisos mojados, baños).
- Otro factor que influye actualmente es la práctica de pedicure y manicure, lo cual es usual en jóvenes, el problema de tal actividad radica en que los instrumentos y equipos a usar no se encuentren desinfectados, lo cual conlleva a predisponer a la persona (joven) a contraer esta patología.
- Otra causa es el tipo de actividades (trabajo al que se dedican algunos jóvenes) que los exponen con facilidad a contraer onicomicosis, entre algunas de las ocupaciones que predisponen se encuentran: afanador (a), fontanero, albañil, deportista, lavandera, profesional de belleza (manicure o pedicure).
- Es común encontrar en jóvenes que realizan actividades deportivas como (natación, baloncesto, fútbol, tenis, boxeo, artes marciales) traumas ungueales u onicomicosis ya que el sudor también predispone el crecimiento de estos microorganismos en las uñas de los pies y aunque poco frecuente uñas de las manos.

- **Caracterización de la población estudiada afectada por onicomicosis de acuerdo a su sexo.**

**Grafico 2.**



**Fuente 1: Tabla N°.2.2 (Ficha de recolección de datos).**

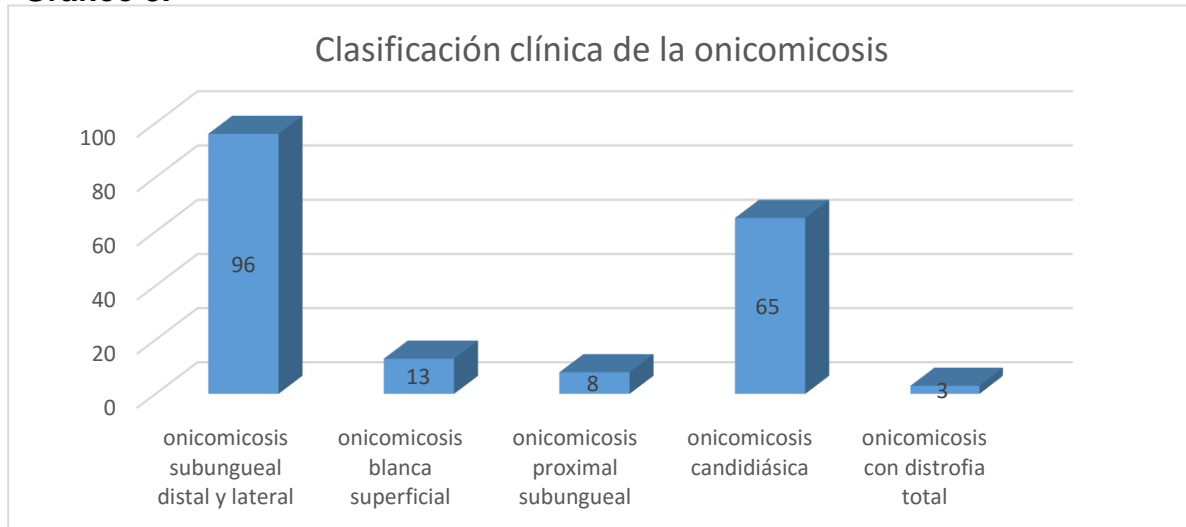
Según el gráfico 2 el sexo más afectado por onicomicosis es el femenino, existen ciertos factores que podrían influir en dichos resultados así como en la predisposición del sexo femenino hacia esta patología el principal es la práctica de servicio de manicura y pedicura, el uso común de cortaúñas y/o limas de uñas, el uso de uñas postizas o acrílicas ya que la acumulación de humedad entre estas desarrolla el hábitat ideal de hongos por lo tanto incrementa la posibilidad de adquirir dermatofitos *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* o *E. floccosum* y ocasionar onicomicosis.

Por otro lado mujeres jóvenes con mala alimentación, estrés, consumo de drogas o esteroides, los cambios en equilibrio de líquidos y electrolitos, traumatismo o enfermedades en los órganos que tienen glándulas endocrinas, provocan cambios hormonales y como resultado, bajos niveles de estrógenos (hipofunción), de manera que aumenta el riesgo de contraer infecciones, ya que estos ejercen diversas funciones en los linfocitos y la estimulación del linfocito inductor/Helper, CD4, en donde la función principal de estos es la regulación de la respuesta inmunitaria

específica, reaccionando frente a microorganismos, células tumorales o antígenos en general (Brenes, 2009).

- **Clasificación clínica de la onicomicosis utilizada durante el diagnóstico.**

**Gráfico 3.**

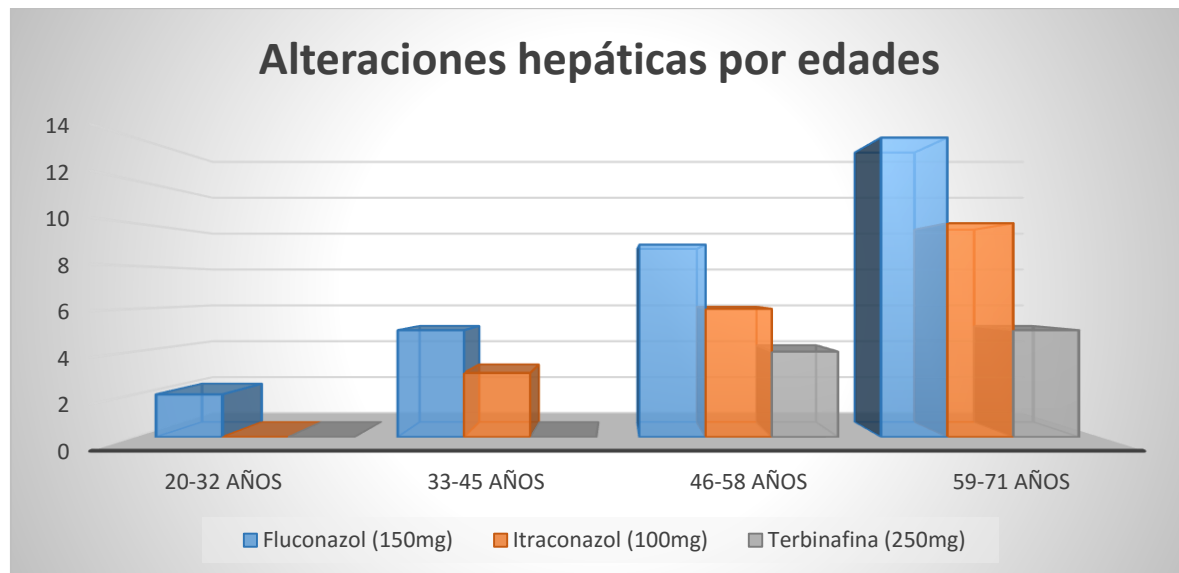


**Fuente 1: Tabla N°.2.3 (Ficha de recolección de datos).**

Como se refleja en gráfico 3 el tipo de onicomicosis con mayor número de casos en el presente estudio es la onicomicosis subungueal distal y lateral OSDL, esta es provocada por los dermatofitos *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitalis* y *Epidermophyton floccosum*. (Balleste, Mouesques, & E., 2003) Dichos hongos están clasificados como antropofílicos es decir se encuentran en los humanos ya que tienen afinidad por la queratina la cual se encuentra en la piel, las uñas y el cabello, por tal razón se denominan queratinolíticos (metabolizan la queratina). Cabe destacar que estos dermatofitos crecen y se reproducen con facilidad en climas cálidos y húmedos por tal razón el clima de Nicaragua es ideal para brindar las condiciones en las que estos hongos puedan desarrollarse. La manera en que este proceso surge es cuando esporas de hongos, que en principio permanecen entre los pliegues y surcos de la piel, son arrastradas hacia el borde libre de la uña (zona en que se deposita la mugre o suciedad), donde se valdrá de un hábitat lleno de humedad para instaurar el proceso infeccioso. (G. G., 2011).

- Resultados de pruebas de función hepáticas realizada a los pacientes tratados con algunos de estos antifúngicos.

Gráfico 4.



**Fuente 1: Tabla N°.2.4 (Ficha de recolección de datos).**

Como se observa a través del gráfico 4, las alteraciones hepáticas causadas por el uso de algunos de estos antifúngicos, se presenta en un mayor porcentaje en los rangos de edades de 59-71 años, seguidos por las edades de 46-58 años causadas principalmente por el uso de fluconazol (150 mg), seguida de itraconazol (100 mg) y en menor porcentaje terbinafina (250 mg), las posibles causas de tal reacción adversa, se adjudican a que los pacientes presentan un metabolismo basal lento, el cual disminuye con la edad, por lo tanto los pacientes con mayores edades fueron afectados por los antifúngicos, ya que el funcionamiento hepático se encuentra relacionado con la tasa metabólica, pues es el lugar donde se localizan las enzimas que se encargan en el caso de los medicamentos de eliminar su capacidad de atravesar las membranas de lípidos para que no puedan pasar la barrera hematoencefálica y así alcanzar el sistema nervioso central.

Otras posibles razones que afectaron a los pacientes en estos rangos de edades es el uso de otros tipos de medicamentos (AINES, analgésicos, hipoglucemiantes,

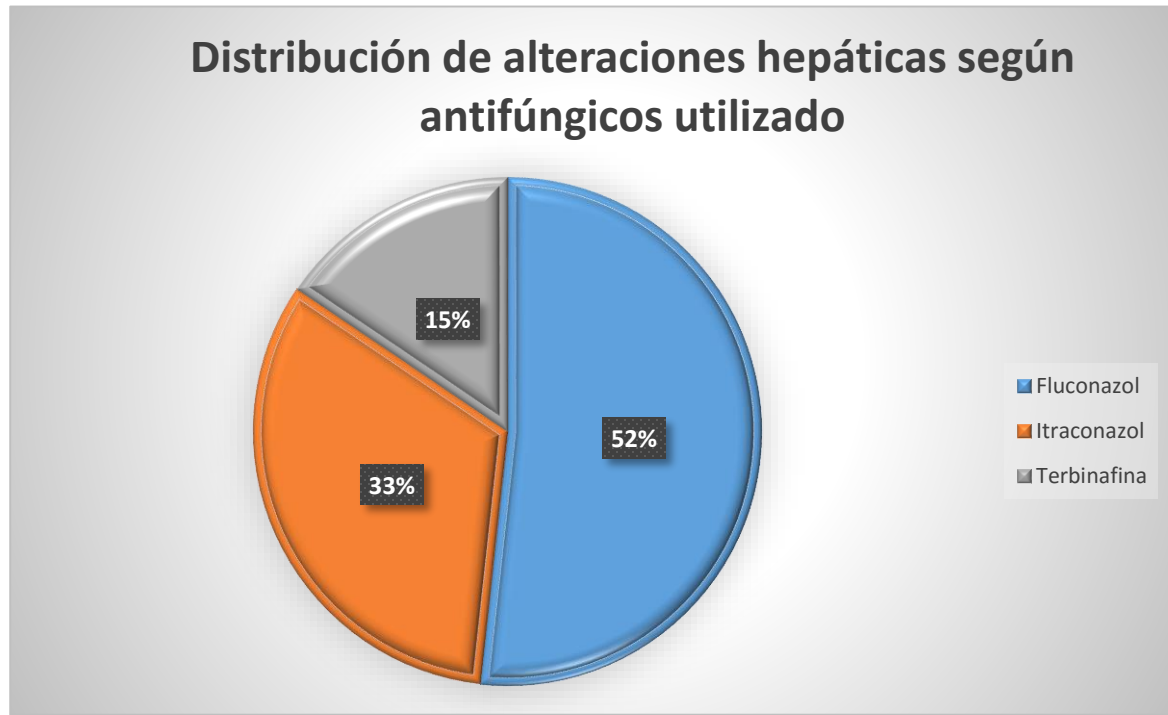


antiarrítmicos) durante la terapia con fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg); además de una dieta rica en grasas y posible ingesta de licor durante el tratamiento.

Fluconazol e itraconazol causaron alteraciones hepáticas en mayor proporción que terbinafina debido al mecanismo de acción que estos dos antifúngicos presentan, ya que la disminución del ergosterol más la acumulación de los esteroides metilados causa una alteración en la función de la membrana, lo cual no sucede con terbinafina pues su mecanismo de acción no inhibe a la enzima relacionada con el sistema del citocromo p 450.

- Estimación de la prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg).

Gráfico 5.



**Fuente 1: Tabla N°.2.5 (Ficha de recolección de datos).**

Como se observa en el gráfico 5 se presentan mayor número de alteraciones hepáticas en pacientes que utilizaron terapia con fluconazol, luego se encuentra itraconazol y por último terbinafina, dichos antifúngicos podrían causar alteraciones hepáticas sin embargo, la presencia de pacientes con aumento de transaminasas es evidente en el caso de fluconazol e itraconazol y en menor caso en terbinafina.

La razón principal de este resultado podría ser debido al mecanismo de acción de estos antifúngicos, ya que actúan mediante la inhibición de la enzima lanosterol 14-alfa desmetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la disminución del ergosterol, con la acumulación de esteroides metilados, causando una acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana celular, lo que no sucede con terbinafina pues esta no actúa en el complejo citocromo P-450 sino ejerce su mecanismo de acción sobre otra enzima que no se

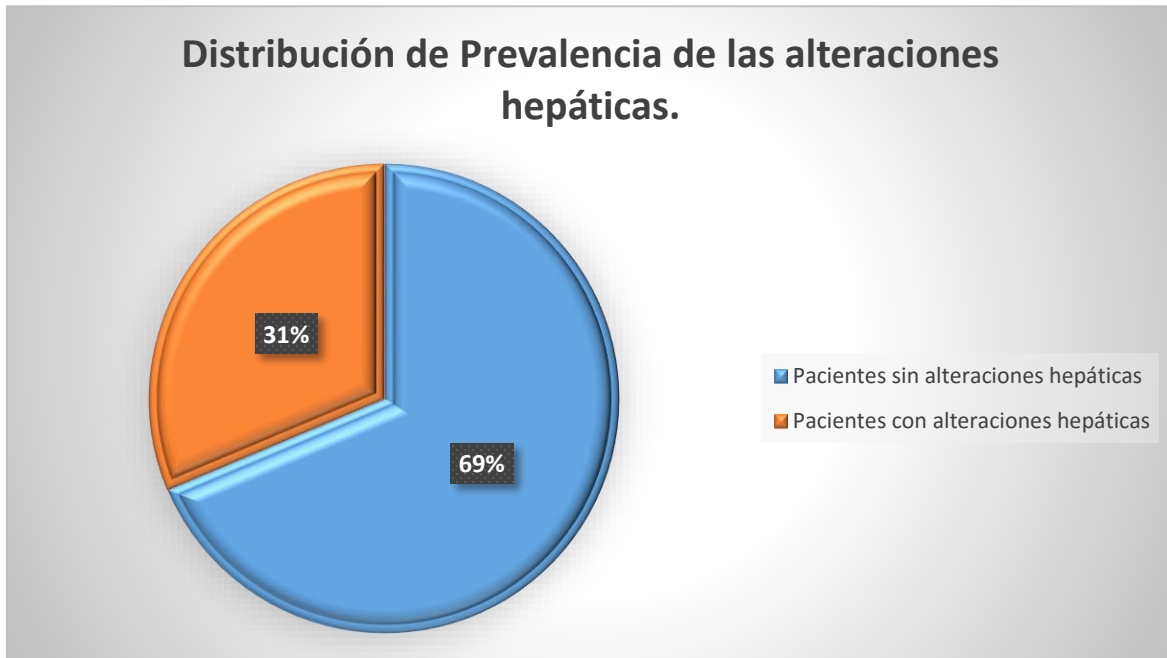
encuentra relacionada con el citocromo P-450, denominada escualeno epoxidasa en la membrana celular micótica, por lo que también altera la síntesis de esteroides, conduce a déficit de esterol y acumulación de escualeno causando la muerte celular micótica.

En relación al mecanismo de acción de los azoles es que estos no solamente afectan el citocromo p-450 que se encuentra presente en los hongos, estos afectan de igual manera el complejo p-450 presente en el ser humano, dicho complejo en el humano, es una familia de proteínas de carácter enzimático que se localiza en básicamente todas las células sanguíneas. Tales enzimas participan en el metabolismo de los esteroides (moléculas base) para multitud de moléculas de origen lipídico, como los esteroides (colesterol), ácidos biliares y hormonas. Al afectar el complejo citocromo p-450 de los seres humanos se provocan interferencias en la producción de tales hormonas. Además que la mayoría de los medicamentos son metabolizados a través de este complejo, provocando interacciones con otros fármacos que el paciente se encuentre tomando por alguna otra patología.

Por su lado terbinafina, tiene una habilidad insignificante para inhibir o inducir la vía del citocromo p 450, por lo que tiene poco potencial para interaccionar con los fármacos que se unen a estas enzimas. La terbinafina demuestra afinidad altamente selectiva para la epoxidasa del escualeno de los hongos, pero no con la epoxidasa del escualeno presente en los seres humanos.

Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20 a 71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015.

Gráfico 6.



Fuente 1. Tabla N° 2.6 (Ficha de recolección de datos).

- Estimación de prevalencia

$$\% \text{ prevalencia} = \frac{\text{No de casos que presentaron alteraciones hepáticas}}{\text{Total de poblacion en estudio}} * 100$$

$$\% \text{ prevalencia} = \frac{58 \text{ casos con alteraciones}}{185 \text{ casos con onicomicosis}} * 100 = 31.35\%$$

La prevalencia de alteraciones hepáticas correspondiente a los meses en estudio es relativamente baja corresponde al 31.35 % como se observa en el gráfico 5, esto se debe a la práctica del uso racional de medicamentos y al cumplimiento del protocolo establecido en el Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”.

## VI. CONCLUSIONES

De acuerdo al análisis de los datos obtenidos se plantean las siguientes conclusiones:

1. Se determinó que la onicomicosis predomina en mujeres, el mayor porcentaje comprende las edades entre los 20-32 años, es decir jóvenes, seguido por las edades entre 33-45 años.
2. Según la clasificación clínica utilizada en el diagnóstico de onicomicosis por el Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, la onicomicosis subungueal distal y lateral es la más común con 52%, seguido de onicomicosis candidiásica con 35% y en menor proporción onicomicosis con distrofia total 1.6%.
3. De los 185 pacientes se encontró un total de 58 casos con alteraciones en las pruebas de función hepáticas tras el uso de antifúngicos, siendo fluconazol (150mg) el que presentó en mayor porcentaje esta reacción adversa (52%), seguido de itraconazol (33%) y en menor proporción terbinafina (15%).
4. El grado de prevalencia de las alteraciones en las pruebas de función hepáticas, en los pacientes atendidos en el hospital de referencia nacional “Francisco Gómez Urcuyo” es de 31.35%, tras el uso de fluconazol (150mg), itraconazol (100mg) o terbinafina (250mg), siendo afectados en mayor proporción , los paciente en edades de 59-71 años, seguidos de pacientes de 46-58 años.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Redactar de forma clara y precisa la información requerida y necesaria sobre los pacientes para facilitar a los estudiantes sobre futuras investigaciones en el Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”.
2. Continuar aplicando el protocolo del hospital ya que el seguimiento de los pacientes que están bajo prescripción de antifúngicos contribuye a evaluar la condición hepática del paciente e identificar alguna alteración.
3. Promover estudios de prevalencia en los estudiantes de química farmacéutica sobre reacciones adversas de antifúngicos, puesto que algunas de estas involucran órganos vitales que afectan en gran medida la salud de los pacientes.
4. Instar a las autoridades competentes a tomar en cuenta los resultados de este estudio ya que evidencia que terbinafina provoca menos alteraciones hepáticas en comparación a los otros antifúngicos en evaluación.
5. Revisar la literatura actual acerca de antifúngicos de nueva generación menos tóxicos que fluconazol capaces de ejercer el mismo efecto farmacológico, eficacia y eficiencia en cuanto al tratamiento de onicomicosis candidiásica.
6. Realizar campañas educativas para la prevención de estos tipos de hongos a través de medios de comunicación e involucrando a estudiantes del área de salud

Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomycosis en pacientes entre 20 a 71 años, que asisten al Hospital "Francisco Gómez Urcuyo", durante los meses Enero-Marzo del 2015.

## Bibliografía

- Alarcon, R. A. *Onicomycosis itraconazol y terbinafina*. Obtenido de [cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/33526/1/velisalarconraul.pdf](http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/33526/1/velisalarconraul.pdf)
- Balleste, R., Mouesques, N., & E., G. (2003). Onicomycosis: Revision del tema. *Revista Medica del Uruguay*, 93-106.
- Brenes, C. L. (18 de 05 de 2009). *consecueiencias de la deficiencia de estrogenuos a corto, mediano y largo plazo*. Recuperado el 11 de 08 de 2016, de *consecueiencias de la deficiencia de estrogenuos a corto, mediano y largo plazo*: [www.binasss.sa.cr](http://www.binasss.sa.cr)
- Burstein, Z. (2004). Hepatitis tóxica colestásica por terbinafina:Reporte de caso. *Gastroenterología del Perú*.
- Catalan, M., & Montejo, J. (2006). Antifungicos Sistemicos: Farmacodinamia y Farmacocinetica. *Revista Iberoamericana de Micologia*, 39-49.
- CCM, Salud. (Diciembre de 2015). *Salud*. Obtenido de <http://salud.ccm.net/faq/2161-transaminasas-got-y-gpt>
- Civila, E. (1 de marzo de 1993). *Terbinefina. En infeccciones Micotica*. Obtenido de [sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rft/v03\\_n1/pdf/a16v03n1.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rft/v03_n1/pdf/a16v03n1.pdf)
- Cuadra, J. E. (28 de Julio de 2013). *Onicomycosis*. Obtenido de <http://colmedni.ning.com/profiles/blogs/onicomycosis>
- Deenning, D., Evans, E., Kibbler, C., Richardson, M., Roberts, M., & Rogers, T. (1995). Fortnighly Review: Fungal nail disease: a guide to good practice. *British Society for Medical Mycology*, 81.
- Dra. V., B. T. (2004). *Mediciones de Ocurrencia: Prevalencia e incidencia*. Obtenido de [www.sabin.org/sites/sabin.org/files/oct21\\_1130valenzuela.pdf](http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/oct21_1130valenzuela.pdf)
- DS, L. (2007). Onychomycosis in the Elderly: Drug Treatment Options. *Drugs & Aging* , 293-302.

Fica, A. (2004). *Antimicrobianos. tratamiento de enfermedades de infecciones fungicas sistemicas.* Obtenido de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182004000100004](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000100004)

Fuentes, C. L. (2014). Formulario Nacional de medicamentos. En *Formulario Nacional de medicamentos* (págs. 83-84-85). Managua: Ministerio de Salud, Nicaragua.

G. G., F. (19 de 05 de 2011). *onicomicosis, hongos en las uñas.* Recuperado el 15 de 08 de 2016, de onicomicosis, hongos en las uñas: [saludymedinas.com.mx](http://saludymedinas.com.mx)

García-Romero, M., Granados, J., Vega-Memije, M., & R., A. (2011). *Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their firstdegree relatives.* Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742300>

Garmendia, J., Viedma, P., & Arza, J. (2008). Onicomicosis: Diagnostico y tratamiento. *Sistema Nacional de Salud*, 83-92.

IQB, E. d. (31 de marzo de 2005). *Vademecum.* Obtenido de Vandemecum: [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t016.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t016.htm)

IQB. . (23 de Septiembre de 2014). *Vademecum.* Obtenido de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i028.htm>

Judith A. owen, J. P. (s.f.). Mc Graw Hill Education.

Laboratorio Best, S.A. (s.f.). *Sinozol.* Obtenido de <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/28337.htm>

Lagardère Active. (2012). *Micosis-Sintomas y Tratamientos.* Obtenido de Doctissimo: <http://salud.doctissimo.es/enciclopedia-medica/enfermedades-infecciosas/micosis.html>



- Limaylla La Torre, M. L. (2012). *Onicomycosis - Quimioterapia*. Obtenido de Onicomycosis - Quimioterapia: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2595>
- Llambrich, A., & Lecha, M. (2002). Tratamiento actual de la onicomycosis. *Revista Iberoamericana de Micología*, 127-129.
- Medline Plus*. (01 de septiembre de 2010). Obtenido de Medline Plus: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a699061-es.html>
- Mendoza, M., Palacios, C., Cardona, N., & Gomez, L. (2012). Onicomycosis : afeccion comun de dificil tratamiento. *Asociacion Colombiana Dermatologica*, 149-158.
- NORMON, L. (s.f.). *terbinafina NORMON*. Obtenido de terbinafina NORMON: <http://www.normon.es/media/docs/ES-Terbinafina.pdf>
- Perez, N. A. (2013). Aspectos farmacocineticos del fluconazol. *Hosp Jua Mex*, 28-33.
- Pinheiro, P. (22 de 11 de 2015). *Candidiasis vaginal- causas, sintomas y tratamiento*. Recuperado el 5 de 1 de 2016, de Candidiasis vaginal-causas, sintomas y tratamiento: <http://www.vademecum.es/principios-activos-fluconazol-j02ac01>
- Pinheiro, P. (19 de Diciembre de 2015). *Fluconazol- tratamiento de candidiasis y otras micosis*. Recuperado el 5 de enero de 2016, de <http://www.mdsaude.com/es/2015/12/fluconazol.html>
- Roche Diagnostics S.l. (2006). *Rapid Plus Control*. Obtenido de [www.rapidcontrol.es](http://www.rapidcontrol.es)
- Rodriguez, P., Pereiro, M., & J., T. (2011). Onychomycosis observed in children over 20 year period. . *Mycoses*, 54.

Sampieri, C. R. (1991). *Metodología de la investigación*. México: Mc Graw Hill Interamericana de México S,A de C.V.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) . (2002). *Bagó, Ética al Servicio de la Salud*. Obtenido de <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/dermaweb95.htm>

Tapia, c. (2005). MED WAVE. *Mecanismo de accion; reacciones adversa y nuevos antimicoticos*, 5.

*terbinafina condicion de venta*. (s.f.). Obtenido de *terbinafina condicion de venta*: [www.ispch.cl/encabezado/folletos/doc/TERBINAFINA\\_ORAL.pdf](http://www.ispch.cl/encabezado/folletos/doc/TERBINAFINA_ORAL.pdf)

*terbinafine informacion española de la droga*. (s.f.). Obtenido de *terbinafine informacion española de la droga*: [https://www.drugs.com/mtm\\_esp/terbinafine.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/terbinafine.html)

UNIPHARM, S. (s.f.). *TERBINAFINA*. Obtenido de *TERBINAFINA*: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/27831.htm>

*Vademecum*. (17 de Marzo de 2013). Recuperado el 24 de 02 de 2016, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f025.htm>

Vives, E., Ventriglia, M., & Medvedosky., D. (2004). *Drogas Antimicoticas*. Obtenido de <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/drogas-antimicoticas.pdf>

**ANEXOS**

## Anexo 1

La siguiente ficha de recolección de datos se responderá con información extraída de los expedientes clínicos de pacientes seleccionados los cuales padezcan de onicomycosis, cuyos tratamientos sean los antifúngicos de interés para el presente trabajo. Dicha información será utilizada por los investigadores del equipo la cual será registrada e identificada por un código por lo tanto no se incluirán nombres de los pacientes.



**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN- Managua**

**Recinto Universitario “Rubén Darío”**

**Facultad de Ciencias e Ingenierías**

**Departamento de Química**

### Instrumento para la Recolección de Información

\_\_\_\_\_ N° de ficha

\_\_\_\_\_ N° de expediente

#### I. Datos del paciente:

- **Edad:**
  - a) 20-32 años
  - b) 33-45 años
  - c) 46-58 años
  - d) 59-71 años
- **Sexo:**
  - a) Femenino
  - b) Masculino
- **Tiempo del Diagnóstico:**
  - a) Enero
  - b) Febrero
  - c) Marzo

- **Antecedentes patológicos:**

- a) Si
- b) No
- c) Cuál

- **Antecedentes familiares:**

- a) Si
- b) No

## **II. Fármaco administrado.**

- **Antifúngico utilizado**

- a) Fluconazol tableta de 150 mg
- b) Itraconazol tableta de 100 mg
- c) Terbinafina tableta de 250 mg

- **Intervalo y duración del tratamiento con fluconazol, itraconazol o terbinafina.**

- a) 3 meses
- b) 6 meses
- c) 9 meses
- d) 12 meses
- e) Abandono el tratamiento

## **III. Onicomycosis**

- **Sitio de la lesión**

- a) Uñas de la mano
- b) Uñas de los pies

- **Tipo de onicomycosis identificada según el diagnóstico**

- a) Onicodistrofia subungueal distal y lateral
- b) Onicomycosis blanca superficial
- c) Onicomycosis proximal subungueal

- d) Onicomycosis candidiásica: - Paroniquia con distrofia ungueal secundaria  
Infección distal de la uña – Candidiasis mucocutánea crónica – Candidiasis secundaria.
- e) Onicomycosis con distrofia total

#### **IV. Pruebas de la función hepática**

- **Se realizó prueba de la función hepática**
  - a) Si
  - b) No
- **Momento de realizada la prueba de la función hepática**
  - a) Inicio del tratamiento
  - b) Durante el tratamiento
  - c) Al finalizar el tratamiento
  - d) Ningún momento durante el tratamiento
- **Alteraciones hepáticas en el resultado de las pruebas de función hepáticas tras el uso de fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg)**
  - a) Si
  - b) No

## Anexo 2

- Caracterizar a la población con onicomicosis de acuerdo a su edad y sexo.

Tabla 2.1. Distribución por edad de pacientes con onicomicosis.

	Fluconazol	Itraconazol	Terbinafina
<b>Rango</b>	Edad	Edad	Edad
<b>20-32</b>	34	8	30
<b>33-45</b>	20	20	9
<b>46-58</b>	8	22	8
<b>59-71</b>	3	16	7

Tabla 2.2. Distribución por sexo de pacientes con onicomicosis.

sexo	Femenino	Masculino
	143	42

Tabla 2.3. Clasificación clínica de la onicomicosis según diagnóstico

Tipo de onicomicosis	Número de casos
<b>Onicomicosis subungueal distal y lateral</b>	<b>96</b>
<b>Onicomicosis blanca superficial</b>	<b>13</b>
<b>Onicomicosis proximal subungueal</b>	<b>8</b>
<b>Onicomicosis candidiásica</b>	<b>65</b>
<b>Onicomicosis con distrofia total</b>	<b>3</b>

**Tabla 2.4. Alteraciones Hepáticas por edades.**

	<b>Fluconazol (150mg)</b>	<b>Itraconazol (100mg)</b>	<b>Terbinafina (250mg)</b>
<b>Rango de edad</b>	<b>Alteraciones hepáticas</b>	<b>Alteraciones hepáticas</b>	<b>Alteraciones hepáticas</b>
20-32	2	0	0
33-45	5	3	0
46-58	9	6	4
59-71	14	10	5

- **Prevalencia de alteraciones hepáticas según antifúngico fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg).**

**Tabla 2.5 Pacientes que presentaron alteraciones hepáticas según antifúngico utilizado.**

<b>Antifúngico utilizado</b>	<b>Fluconazol</b>	<b>Itraconazol</b>	<b>Terbinafina</b>
<b>Número de pacientes con alteraciones hepáticas.</b>	30	19	9

- **Prevalencia de alteraciones de pruebas hepáticas en pacientes con onicomiosis.**

**Tabla 2.6 Pacientes que presentaron alteraciones hepáticas.**

<b>Pacientes sin alteraciones hepáticas</b>	<b>127</b>
<b>Pacientes con alteraciones hepáticas</b>	<b>58</b>



## ANEXO 3

### GLOSARIO:

- Acúmulo: Acción o efecto de acumular Artrosporas: conidio nacido de la destrucción de una hifa
- AUC: Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC, AUC en inglés), parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Constituye la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo. Expresa muy bien la cinética de absorción y cuantitativamente engloba los términos de velocidad de absorción y cantidad de fármaco que llega a la sangre.
- Acremonium: genero fúngico mitosporico (Grupo de hongos del que no se conoce su ciclo de reproducción sexual. Sólo se reconoce la reproducción asexual) con varios ascomicetos (son hongos muy variados en estructura que pueden ser incluso unicelulares, como las levaduras) teleomorfo (La forma sexual de un hongo) reportados.
- Aspergillus SPP: es un hongo filamentoso aislado de la naturaleza comúnmente aislada del suelo, restos vegetales y el aire ambiental; puede tener reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de ascas) y asexual (con formación de conidios).
- Conidios: son esporas asexuales que a menudo están pigmentadas y son resistentes a la desecación. Los conidios sirven para dispersar al hongo hacia nuevos hábitats.
- Coccidioidomicosis: es una micosis sistémica causada por los hongos dimorfos Coccidioides immitis o C. posadasii. Se adquiere por inhalación de artroconidios

y es una infección usualmente benigna, pero en aquellos pacientes cuya inmunidad está comprometida, es severa y fatal.

- **Criptococosis:** es una micosis sistémica, Infección provocada por hongos de la especie *Cryptococcus neoformans* que penetran en el organismo por vía respiratoria.
- **Candida Albicans:** *Cándida albicans* es un hongo dimórfico, es decir, se desarrolla de forma distinta en función de la temperatura de crecimiento, como levadura, normalmente a 37°C en el huésped, y como hongo de aspecto filamentoso, a 25°C en la naturaleza
- **Dermatofito:** son un grupo de hongos taxonómicamente relacionados que tienen capacidad para invadir el tejido queratinizado (piel, pelo y uñas) del hombre y animales y producir una infección llamada: Dermatitis, o conocida comúnmente como Tiña.
- **Detritus:** designa a las materias inútiles o residuos que quedan de la descomposición de una cosa sólida en partículas.
- **Distrofia:** Enfermedad producida por una alteración en la nutrición y que se caracteriza por una pérdida del volumen o de las capacidades funcionales de un órgano o tejido.
- **Esteatosis:** La esteatosis es la acumulación anormal de grasa. Se presentan usualmente en forma de triglicéridos, en el citoplasma de células parenquimatosas, como por ejemplo hepatocitos.
- **Ergosterol:** es un componente de las membranas celulares de los hongos, que cumple la misma función que el colesterol realiza en las células animales.
- **Epidermhyan floccosum:** es un hongo dermatofito antropófilos (que prefiere los humanos a otros hospedadores) de distribución cosmopolita ( se aplica a los organismos que pueden hallarse en cualquier región , pero solo en condiciones

propicias para su habita, sin que implique que ocupe todos y cada uno de los lugares de estas regiones).

- **Fusarium SPP:** es un extenso género de hongos filamentosos ampliamente distribuido en el suelo y en asociación con plantas. Son patógenos facultativos, capaces de sobrevivir en el agua y suelo alimentándose de materiales en descomposición.
- **Glucano:** Molécula grande de carbohidrato. Contiene muchas moléculas pequeñas de azúcar que están vinculadas químicamente entre sí. También se llama polisacárido.
- **Hialino:** sustancia homogénea translúcida o transparente muy rica en polisacáridos complejos y fibras de colágeno que forma parte del cartílago. También es abundante durante la degeneración de tejidos conjuntivos.
- **Hifa:** Es la unidad vegetativa en la estructura de los hongos, cada uno de los filamentos que constituyen el aparato vegetativo de algunos hongos, que sirve para tomar los nutrientes del suelo.
- **Hiperqueratosis:** engrosamiento de la piel provocado por la acumulación excesiva de queratina de células muertas descamadas, dando origen a callos o callosidades, ya que no permite la renovación adecuada de las capas externas de la piel.
- **Hiponiquio:** Es el tejido ubicado debajo del borde libre de la uña. Constituye un sello impermeable que protege el lecho ungueal de las infecciones.
- **Histoplasmosis:** es una enfermedad causada cuando las esporas del hongo *Histoplasma capsulatum* son inhaladas y entran en los pulmones.
- **Lúnula:** Parte blanquecina en forma de media luna de la raíz de las uñas.

- Lanosterol: ES un triterpenoide tetra cíclico, que es el compuesto del que derivan todos los esteroides. Es el primer producto de ciclación del escualeno (30 átomos de carbono). También es un precursor del colesterol.
- Miceliales: Talo de los hongos formado por un conjunto de filamentos o hifas.
- Micetoma: es una infección crónica de la piel y de los tejidos subyacentes con tendencia a afectar los huesos.
- Mentagrophytes: dermatofitos antropofílicos, como su nombre indica, tienen preferencia por el tejido humano. Se cree que evolucionaron de hongos zoofílicos que perdieron la afinidad por la queratina animal.
- Queratina: Proteína fibrosa, rica en azufre, que es el principal componente de las capas externas de la epidermis, el pelo, las uñas, el tejido córneo, el esmalte dentario, las plumas, los cuernos y las pezuñas de los animales vertebrados.
- Quitina: Sustancia formada por glúcidos nitrogenados, de color blanco e insoluble en agua, que constituye el material principal del que está formado el revestimiento exterior del cuerpo de los artrópodos, así como ciertos órganos de los hongos.
- Paracoccidioidomicosis: Es una micosis sistémica profunda causada por un hongo dimorfo térmico, *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb). PCM es una de las micosis más importantes en Latinoamérica.
- Paroniquia: Es una infección de la piel que ocurre alrededor de las uñas.
- Perioniquio: Epidermis que limita la uña.
- Psoriasis: Es una afección cutánea que provoca irritación y enrojecimiento de la piel. La mayoría de las personas con psoriasis presentan parches gruesos de color plateado-blanco con piel roja y escamosa, llamados escamas.
- Pitiriasis: Afección cutánea caracterizada por una descamación fina.

- Saprofita: organismo que se desarrolla sobre sustancias orgánicas en descomposición.
- Sinuosas: Que forma curvas, senos o recodos. Que es poco claro y trata de ocultar sus intenciones o propósitos.
- Subungueal: Que está situado por debajo de la uña de un dedo, ya sea de la mano o del pie.
- Scopulariopsis brevicaulis: es un molde no dermatofito común que puede causar la onicomicosis.
- Torunda: Bola de algodón envuelta en gasa esterilizada, con diversos usos en curas y operaciones quirúrgicas.
- T.Rumbrum: Trichophyton rubrum es un hongo dermatofito antropofílico (que afecta al ser humano). Es la causa más frecuente de enfermedades de la piel como el pie de atleta, prurito del jockey y tiña.