



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA CON TERBINAFINA
INTERMITENTE FRENTE A PULSOS DE ITRACONAZOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL
DISTAL-LATERAL: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

EFFICACY AND SAFETY OF INTERMITENT THERAPY WITH
TERBINAFINE VERSUS PULSE THERAPY WITH ITRACONAZOLE IN THE
TREATMENT OF DISTAL LATERAL SUBUNGUEAL ONYCHOMYCOSIS: A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR

BIAGGIO MESONES LOPEZ

ASESOR

CESAR ALFREDO RAMOS AGUILAR

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

DR. CESAR ALFREDO RAMOS AGUILAR

Departamento Académico de Clínicas Médicas – Sección Dermatología

ORCID: 0009-0004-4196-9026

Fecha de aprobación: 02/06/2026

Calificación: Aprobado

DEDICATORIA

A Luis y Lilian, por ser inspiración y apoyo incondicional. A Eyner y Kerstin, por su empuje y amor. A Carola y David, por su compañía, cariño y comprensión en este largo camino.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, por enseñarme siempre con dedicación e interés genuino, por confiar en mí y acogerme en el servicio del que espero algún día formar parte nuevamente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

El egresado:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MESONES LOPEZ BIAGGIO

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autor del trabajo titulado: **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA CON TERBINAFINA INTERMITENTE FRENTE A PULSOS DE ITRACONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL-LATERAL: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	RAMOS AGUILAR CESAR ALFREDO	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **8%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid:::1:3586256238**; fecha de entrega: **03-06-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 03 de junio del 2026.**

Firma del asesor
N° DNI: 00797185
ORCID: 0009-0004-4196-9026



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	
ABSTRACT	
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
II.- OBJETIVOS	5
1) Objetivo general:	5
2) Objetivos específicos:	5
III.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
1) Diseño de estudio	6
2) Población:.....	6
3) Muestra.....	6
4) Criterios de selección	6
5) Definición operacional de variables.....	8
Variables primarias.....	8
6) Procedimiento y técnicas.....	13
7) Plan de análisis estadístico	16
8) Aspectos éticos del estudio	18
9) Limitaciones.....	21
IV.- RESULTADOS ESPERADOS	23
V.- CONCLUSIONES.....	24
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
VII.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA.....	27
VIII.- ANEXOS	31

RESUMEN

Introducción: La onicomicosis es la dermatomicosis más frecuente a nivel global, representando una causa importante de morbilidad ungueal en adultos. Entre los tratamientos sistémicos más utilizados destacan la terbinafina y el itraconazol, que tradicionalmente se han administrado en esquemas continuos. En las últimas décadas se han propuesto esquemas alternativos, como el tratamiento intermitente con terbinafina o el tratamiento en pulsos con itraconazol, en un intento por mejorar la adherencia, reducir costos y riesgos de eventos adversos. A la fecha, la evidencia comparativa sobre la eficacia de estos regímenes es escasa y heterogénea. **Objetivo:** Determinar si la terapia intermitente con terbinafina es no inferior en eficacia al tratamiento con pulsos de itraconazol en pacientes adultos con onicomicosis atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. **Materiales y Métodos:** Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, controlado, de grupos paralelos 1:1, abierto y de no inferioridad. Se incluirán pacientes adultos con diagnóstico clínico y microbiológico de onicomicosis subungueal distal-lateral de las uñas del pie atendidos entre los años 2027 y 2028. Los participantes serán asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: Terbinafina intermitente (250 mg diarios por 4 semanas, seguido de 4 semanas de descanso y posteriormente 4 semanas adicionales de tratamiento) o itraconazol en pulsos (200 mg cada 12 horas por 1 semana, seguido de 3 semanas de descanso, completando 3 pulsos). El desenlace principal será la curación completa a las 48 semanas, definida como la presencia simultánea de curación clínica y micológica. Se evaluarán además la curación clínica, curación micológica, tiempo a la curación, adherencia y eventos adversos. El análisis principal se realizará bajo el principio de intención a tratar.

Conclusiones: Los resultados del estudio podrían contribuir a generar evidencia aplicable al contexto peruano respecto al uso de esquemas terapéuticos alternativos para el manejo de la onicomicosis, favoreciendo decisiones terapéuticas más individualizadas y potencialmente mejorando la adherencia y desenlaces clínicos.

Palabras clave: Onicomicosis, terbinafina, itraconazol, terapia intermitente, terapia en pulsos, ensayo clínico aleatorizado.

ABSTRACT

Background: Onychomycosis is the most common superficial fungal infection worldwide, and it represents an important cause of nail morbidity in adults. Among systemic treatments, terbinafine and itraconazole are the most frequently used antifungal agents, being traditionally administered in continuous regimens. However, in the last few decades, alternative regimens have been proposed, such as intermittent terbinafine or pulse itraconazole therapy, in an attempt to improve patient adherence to therapy and to reduce costs and the risk for adverse events. Nevertheless, to this date, the comparative evidence regarding efficacy of these regimens remains scarce and heterogeneous. **Objective:** To determine whether intermittent terbinafine therapy is non-inferior in efficacy to pulse itraconazole therapy in adult patients with onychomycosis treated at the dermatology department of Hospital Nacional Cayetano Heredia. **Materials and Methods:** A randomized, controlled, 1:1, parallel-group, non-inferiority open-label clinical trial will be conducted. Adult patients with clinical and microbiological diagnosis of distal lateral subungual onychomycosis of the toenails treated between 2027 and 2028 will be included. Participants will be randomly assigned to one of two treatment groups: intermittent terbinafine (250 mg daily for 4 weeks, followed by 4 weeks off treatment and then another 4 weeks of treatment) or pulse itraconazole (200 mg every 12 hours for 1 week followed by 3 weeks off treatment, completing 3 pulses). The primary outcome will be complete cure at 48 weeks, defined as simultaneous clinical and mycological cure. Secondary outcomes will include clinical cure, mycological cure, time to cure, treatment adherence and adverse events. The primary analysis will follow the intention-to-treat principle.

Conclusions: The results of this study may contribute to generating evidence applicable to the peruvian context regarding alternative therapeutic regimens for onychomycosis management, potentially improving individualized therapeutic decision-making, treatment adherence and clinical outcomes.

Keywords: Onychomycosis, terbinafine, itraconazole, intermittent therapy, pulse therapy, randomized clinical trial

I.- INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es una patología ungueal infecciosa causada por hongos, típicamente dermatofitos y levaduras, aunque con un reciente incremento en la frecuencia de mohos como agente etiológico^{1,2}. Es la dermatomicosis más frecuente a nivel global, afecta principalmente a las uñas de los pies, y su prevalencia es mayor en adultos mayores y aquellos con factores de riesgo, siendo los más comunes las alteraciones morfológicas de las uñas, la terapia inmunosupresora y la diabetes mellitus^{2,3}.

Existen distintas manifestaciones clínicas, que suelen correlacionarse con algún agente específico, siendo las más comunes la onicomicosis distrófica distal o lateral, que cursa con hiperqueratosis subungueal, onicolisis y engrosamiento de la lámina ungueal en las áreas mencionadas, y la onicomicosis distrófica total que afecta a la uña en su totalidad, estando ambas asociadas principalmente a *Trichophyton rubrum*^{1,4}.

El diagnóstico clínico a manos de profesionales entrenados y especialistas suele obtener resultados similares al diagnóstico laboratorial, en donde los métodos clásicos son la microscopía directa y el cultivo micológico, con la reciente aparición de métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa, cuya importancia puede radicar en la dirección de la terapia antifúngica hacia el agente identificado, y en casos en los que el diagnóstico diferencial sea complejo o difícil de determinar^{3,5}.

La onicomicosis puede ser tratada de manera tópica y/o sistémica, con un probable beneficio de una terapia que combine ambos métodos. Los dos medicamentos más

efectivos en el tratamiento sistémico de la onicomicosis son, con diferencia, la terbinafina, de la familia de las alilaminas, y el itraconazol, de la familia de los azoles^{4,6}.

La terbinafina actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol mediante la inhibición de la monooxigenasa de escualeno fúngica. Por otro lado, el itraconazol es un agente de amplio espectro que ejerce su efecto antifúngico principalmente mediante la inhibición de la 14alfa-dimetilasa, debilitando la estructura de la pared celular fúngica e incrementando su permeabilidad. Ambos son medicamentos altamente lipofílicos, con una particular afinidad por tejidos queratinizados, lo que facilita su acumulación en ellos y su efectividad para tratar infecciones fúngicas ungueales⁴.

En lo que respecta a eficacia, algunos estudios favorecen a la terbinafina por sobre el itraconazol, sobre todo en infecciones por dermatofitos^{7,8}. Otros, en cambio, favorecen al último, destacando su espectro antifúngico más amplio como una ventaja frente a la terbinafina^{6,9}.

Aunque ambos fármacos tienen un perfil de seguridad similar, con bajo riesgo de hepatotoxicidad, se sugiere evitar su administración en pacientes con hepatopatías crónicas o activas. Existen además algunas diferencias en las interacciones farmacológicas, que son considerablemente mayores con el itraconazol que con la terbinafina dado a su efecto sobre el citocromo p450¹⁰.

En el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal lateral, la terapéutica se basa en el empleo de antifúngicos sistémicos, siendo la terbinafina y el itraconazol las opciones más utilizadas. Tradicionalmente, el esquema recomendado para ambos ha sido y sigue siendo la terapia continua, que ha demostrado formidables tasas de

curación clínica y micológica, pero que también enfrenta limitaciones debido a la larga duración del tratamiento, que a su vez representa un costo significativo^{11,12}. Además, con las dosis acumuladas, el riesgo de eventos adversos y la presencia de interacciones farmacológicas tiende a aumentar, sobre todo en el caso del itraconazol^{12,13}.

En este contexto, se han propuesto, esquemas terapéuticos alternativos, como la terapia en pulsos para itraconazol, con regímenes de tratamiento por 1 semana con un descanso posterior de 3 semanas, y regímenes intermitentes para terbinafina, con la toma diaria del medicamento por 1 mes, seguido de un periodo de descanso de 1 mes. Estas alternativas nacieron en base al conocimiento de la farmacocinética, que describe la persistencia de estos fármacos en el tejido aún posterior a la suspensión de la administración de los mismos, y con la finalidad de optimizar la adherencia y reducir la exposición acumulada al fármaco, y estudios han demostrado que pueden alcanzar tasas de eficacia comparables a la terapia continua, con perfiles de seguridad aceptables y potenciales ventajas en cuanto a adherencia y costo^{14,15,16}. Sin embargo, la evidencia disponible a la fecha sigue siendo heterogénea, por ejemplo, mientras algunos estudios reportan mayores tasas de curación clínica y micológica con terbinafina continua frente a itraconazol en pulsos, otros han demostrado resultados comparables en el tratamiento con terbinafina intermitente y la terapia en pulsos con itraconazol, sin diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, otras revisiones destacan potenciales ventajas del itraconazol dado a su espectro antifúngico más amplio, particularmente en infecciones ocasionadas por levaduras y mohos^{17,18,19}.

En este contexto, resalta la necesidad de realizar estudios comparativos con estos esquemas alternativos, que permitan evaluar la eficacia de ambos regímenes en condiciones clínicas reales, incluyendo la influencia de variables clínicas y terapéuticas sobre los desenlaces del tratamiento, como la adherencia terapéutica, la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. Es por esto que el presente estudio apunta a comparar la eficacia y seguridad del tratamiento intermitente con terbinafina frente al tratamiento con pulsos de itraconazol para el manejo de onicomicosis en pacientes adultos.

II.- OBJETIVOS

1) Objetivo general:

- a) Determinar si la terapia intermitente con terbinafina no es inferior en eficacia al tratamiento con pulsos de itraconazol en pacientes adultos con diagnóstico de onicomycosis atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de estudio.

2) Objetivos específicos:

- a) Comparar la proporción de curación completa a las 48 semanas de iniciado el tratamiento entre los pacientes tratados con terbinafina intermitente y aquellos tratados con pulsos de itraconazol.
- b) Comparar la proporción de cura micológica entre ambos grupos de tratamiento.
- c) Comparar la proporción de cura clínica entre ambos grupos de tratamiento.
- d) Comparar el tiempo hasta alcanzar la curación completa entre ambos grupos de tratamiento.
- e) Comparar la frecuencia de aparición de eventos adversos e interacciones farmacológicas asociados a ambos esquemas de tratamiento durante la duración el periodo de tratamiento y seguimiento.
- f) Comparar el grado de adherencia al tratamiento entre ambos grupos terapéuticos.
- g) Explorar factores clínicos y demográficos asociados a la curación completa en pacientes con onicomycosis.

III.- MATERIALES Y MÉTODOS

- 1) **Diseño de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado, de grupos paralelos, con asignación 1:1 y con diseño de no inferioridad.
- 2) **Población:** Pacientes con diagnóstico de Onicomycosis atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el periodo del año 2027 a 2028.
- 3) **Muestra**
 - i) Muestreo: Se empleará un muestreo no probabilístico consecutivo, en el que ingresarán todos los pacientes con diagnóstico de onicomycosis que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo de investigación de manera consecutiva. Posteriormente los participantes serán asignados a uno de los dos grupos de intervención mediante un proceso de aleatorización.
 - ii) Unidad muestral: Paciente con diagnóstico de onicomycosis que cumple los criterios de selección.
 - iii) Marco de muestreo: Pacientes atendidos en el servicio de dermatología de un hospital de tercera categoría en Lima.
 - iv) El tamaño muestral estimado se calculó utilizando el programa Sealed Envelope Power (sample size) Calculator for binary non-inferiority trials. Los valores, la justificación de estos y cálculo final se hallan en el Anexo 04.

4) Criterios de selección

- i) Criterios de inclusión:

(a) Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico clínico de onicomicosis subungueal distal-lateral de las uñas del pie, que, además:

1. Tengan una afectación $\geq 25\%$ de la uña y/o compromiso de la matriz.

(b) Pacientes que tengan una función hepática compatible con el tratamiento sistémico:

i. Perfil hepático dentro de rangos de normalidad.

ii. Capacidad de seguimiento y control ≥ 48 semanas.

(c) Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con antifúngicos.

(d) Pacientes que autoricen formar parte del estudio de investigación.

ii) Criterios de exclusión:

(a) Pacientes que utilicen fármacos con interacciones medicamentosas significativas, especialmente con itraconazol.

1. Usuarios de estatinas.

2. Usuarios de antiarrítmicos.

3. Usuarios de benzodiazepinas.

4. Usuarios de anticoagulantes.

(b) Pacientes con hepatopatía o alteración de la función hepática.

1. Elevación de transaminasas $> 2-3$ veces el rango normal.

2. Enfermedad hepática crónica.

(c) Pacientes con contraindicaciones específicas.

1. Hipersensibilidad a azoles y/o alilaminas.
 2. Insuficiencia cardiaca congestiva.
- (d) Pacientes en estado de gestación o lactancia.
- (e) Pacientes con inmunosupresión severa.
1. VIH no controlado.
 2. Pacientes que estén recibiendo quimioterapia.
 3. Pacientes trasplantados.
- (f) Pacientes que hayan recibido tratamiento antifúngico reciente.
1. Antifúngicos sistémicos en los últimos 6 meses.
 2. Antifúngicos tópicos en las últimas 4 semanas.
- (g) Pacientes con otras patologías ungueales que puedan confundir el diagnóstico o seguimiento.
1. Psoriasis con afección ungueal.
 2. Liquen plano ungueal.
 3. Traumatismo ungueal severo.

5) Definición operacional de variables

Variables primarias

- a) Tratamiento antifúngico (Variable independiente)
- i) Definición: Tipo de antifúngico sistémico administrado para el tratamiento de la onicomycosis.
 - ii) Definición operacional: Asignación de uno de los pacientes a uno de los dos esquemas terapéuticos.

(1) Grupo 1 (Terbinafina intermitente): Terbinafina 250 mg cada 24 horas por 4 semanas, seguido de 4 semanas sin tratamiento, seguido de terbinafina 250 mg cada 24 horas por 4 semanas más.

(2) Grupo 2 (Pulsos de itraconazol): Cada pulso contempla la administración de Itraconazol 200 mg cada 12 horas por 1 semana, seguido de 3 semanas sin tratamiento. El régimen consiste de 3 pulsos.

iii) Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

iv) Instrumento: Ficha de recolección

v) Momento de medición: Al inicio del estudio

b) Curación completa (Variable dependiente)

i) Definición: Resolución clínica y micológica de la onicomicosis tras recibir tratamiento

ii) Definición operacional: Se considerará curación completa cuando el paciente cumpla simultáneamente:

(1) Curación micológica: Examen directo con KOH negativo y cultivo negativo

(2) Curación clínica: Uña con < 10% de compromiso visible

iii) Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

iv) Instrumentos:

(1) Examen microscópico (KOH)

(2) Cultivo microbiológico

(3) Evaluación clínica estandarizada

v) Momento de medición: A la semana 48 desde el inicio del tratamiento

Variables secundarias

a) Curación micológica

i) Definición: Ausencia de infección fúngica demostrable en la uña tras el tratamiento

ii) Definición operacional: Resultado negativo en examen directo con KOH y cultivo micológico de la uña infectada

iii) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

iv) Instrumentos: Examen microscópico directo con KOH, Cultivo para hongos

v) Momento de medición: Semana 48, y previamente en los controles periódicos cuando se identifique la cura clínica

b) Curación clínica

i) Definición: Resolución visible de las alteraciones ungueales producidas por la onicomicosis

ii) Definición operacional: Presencia del <10% de compromiso de la lámina ungueal evaluada clínicamente

iii) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

iv) Instrumentos: Evaluación clínica directa (Inspección ungueal estandarizada)

v) Momento de medición: Durante las visitas periódicas y semana 48 desde el inicio del estudio.

c) Tiempo a la curación

- i) Definición: Periodo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se cumple la cura completa de la onicomycosis
 - ii) Definición operacional: Número de semanas transcurridas desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar la cura completa de la onicomycosis
 - iii) Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - iv) Instrumentos: Ficha de registro clínico, fichas de seguimiento
 - v) Momento de medición: Durante las visitas periódicas y a la semana 48 desde el inicio del estudio.
- d) Eventos adversos
- i) Definición: Cualquier efecto no deseado asociado al tratamiento antifúngico recibido
 - ii) Definición operacional: Presencia de síntomas o alteraciones laboratoriales atribuibles al tratamiento con Terbinafina o Itraconazol
 - iii) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - iv) Instrumentos: Entrevista clínica + exámenes laboratoriales de función hepática
 - v) Momento de medición: Durante las visitas periódicas y a la semana 48 del inicio del estudio
- e) Adherencia al tratamiento
- i) Definición: Grado o dimensión en la que el paciente cumple adecuadamente el tratamiento indicado
 - ii) Definición operacional: Se considerará adherencia adecuada al tratamiento cuando el paciente consuma \geq 80% de las dosis
 - iii) Tipo de variable: Cualitativa ordinal o dicotómica

- iv) Instrumentos: Recuento de pastillas
- v) Momento de medición: Durante las visitas periódicas y a la semana 48 del inicio del estudio

Covariables

1) Edad

- a) Definición: Tiempo de vida del paciente desde su nacimiento
- b) Definición operacional: Edad en años cumplidos al momento de ingresar al estudio
- c) Tipo de variable: Cuantitativa continua
- d) Instrumentos: Documento de identidad
- e) Momento de medición: Inicio del estudio

2) Sexo

- a) Definición: Condición biológica del paciente
- b) Definición operacional: Sexo registrado en el documento de identidad (masculino o femenino)
- c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- d) Instrumentos: Documento de identidad
- e) Momento de medición: Inicio del estudio

3) Diabetes mellitus tipo II

- (a) Definición: Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica
- (b) Definición operacional: Diagnóstico previo consignado en historia clínica o indicación previa de tratamiento antidiabético
- (c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

(d) Instrumentos: Entrevista clínica, historia clínica

(e) Momento de medición: Inicio del estudio

4) Hipertensión arterial

(a) Definición: Elevación persistente de la presión arterial

(b) Definición operacional: Diagnóstico previo consignado en historia clínica o indicación previa de tratamiento antihipertensivo

(c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

(d) Instrumentos: Entrevista clínica, historia clínica

(e) Momento de medición: Inicio del estudio

5) Severidad de la onicomycosis

(a) Definición: Grado de compromiso estructural y extensión de la infección ungueal

(b) Definición operacional: Evaluación mediante el índice Onychomycosis Severity Index (OSI), clasificando el compromiso en leve, moderado o severo.

(c) Tipo de variable: Cualitativa ordinal

(d) Instrumentos: Evaluación clínica + OSI

(e) Momento de medición: Inicio del estudio

6) **Procedimiento y técnicas**

i) **Proceso del estudio**

(1) Se identificará a los pacientes que acudan al servicio de dermatología por patología ungueal con sospecha clínica de onicomycosis.

- (2) Se le realizarán estudios microbiológicos con hidróxido de potasio y/o cultivo de hongos. Aquellos con resultado positivo en cualquiera de las dos pruebas, y que cumplan con los criterios de selección, serán invitados a formar parte del estudio.
- (3) Se explicarán los objetivos del estudio y se solicitará la firma en el formulario de consentimiento informado (Anexo 1) una vez resueltas sus dudas.
- (4) Se realizará una evaluación clínica basal, consignando los datos en la ficha correspondiente (Anexo 2), incluyendo datos sociodemográficos (sexo, edad), antecedentes clínicos (diabetes, hipertensión arterial, uso de fármacos), evaluación de la severidad de la onicomycosis mediante el Onychomycosis severity index y pruebas de función hepática (transaminasas).
- (5) Posterior a la evaluación inicial se asignará a los pacientes a uno de los dos grupos de estudio mediante un software de aleatorización simple computarizado. La secuencia de aleatorización será elaborada por un investigador no involucrado en el reclutamiento ni evaluación de los participantes, y será resguardada bajo sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente para garantizar el ocultamiento de la asignación. Una vez determinada la asignación, el investigador responsable informará al paciente el grupo terapéutico correspondiente. Debido a las diferencias entre los esquemas terapéuticos evaluados, el estudio será de tipo abierto, por

lo que tanto pacientes como investigadores conocerán el tratamiento asignado.

- (6) Se entregará al paciente la cantidad necesaria de pastillas para seguir el tratamiento hasta su próxima cita de control a las 4 semanas, y se consignará el número de pastillas en la ficha de datos (Anexo 2)
- (7) Durante el tratamiento, los pacientes serán seguidos periódicamente al finalizar la semana 4, 8 y 12 del tratamiento para evaluar la adherencia terapéutica, identificar eventos adversos y monitorizar la función hepática, y se consignará en la ficha de evolución (ANEXO 3). Así mismo, se hará entrega del siguiente lote de pastillas que el paciente deba consumir como parte del esquema de tratamiento asignado y se consignará en la misma ficha.
- (8) Finalizado el tratamiento, los pacientes continuarán en seguimiento clínico 1 vez cada 4 semanas hasta completar 48 semanas desde el inicio del estudio para identificar el momento de cura clínica. En aquel momento se repetirá un estudio microbiológico (KOH y/o cultivo)
- (9) Finalizadas las 48 semanas, se realizará una evaluación final que incluirá un examen clínico de la uña afectada y un nuevo examen micológico (KOH y/o cultivo)
- (10) Se considerará curación completa cuando el paciente cumpla simultáneamente con los criterios de cura clínica (\leq 10% de afectación ungueal) y cura micológica (KOH y cultivo negativo).

ii) **Recolección y manejo de datos**

- (1) Se utilizará la ficha de recolección de datos primaria al inicio de la participación del paciente en el estudio para consignar los datos de la evaluación clínica basal, datos sociodemográficos, antecedentes clínicos, severidad del cuadro de onicomicosis y resultados de pruebas de función hepática.
- (2) Se utilizarán las fichas de evolución durante las visitas de seguimiento del paciente y la visita final para consignar la presencia de efectos adversos, resultados de pruebas de transaminasas en sangre y la adherencia al tratamiento según el recuento de pastillas entregadas vs pastillas tomadas.

7) Plan de análisis estadístico

i) Estadística descriptiva

- (1) Las características clínicas y demográficas de los pacientes se presentarán en tablas según el grupo de tratamiento al cual fueron asignados
- (2) Las variables categóricas serán descritas en proporciones o porcentajes. Las variables continuas se describirán como medias + desviaciones estándar o como rangos intercuartílicos según sigan o no una distribución normal, que será determinado tras evaluarlas con la prueba de Shapiro-Wilk

ii) Estadística inferencial

- (1) En el análisis principal de no inferioridad, el outcome principal será la proporción de cura completa a las 48 semanas. La comparación

entre ambos grupos se realizará mediante la estimación de la diferencia absoluta de proporciones de curación completa (terbinafina intermitente menos itraconazol en pulsos), junto a su intervalo de confianza al 95%

- (2) Se establecerá un margen de no inferioridad en base a la literatura y relevancia clínica. Se considerará que el tratamiento intermitente con terbinafina es no inferior al tratamiento con itraconazol en pulsos si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia de proporciones no es menor que $-\Delta$
- (3) El análisis principal se realizará bajo el principio de intención de tratar, incluyendo así a todos los pacientes que fueron aleatorizados al inicio. Será complementando con un análisis por protocolo, incluyendo únicamente a aquellos que hayan cumplido adecuadamente el tratamiento asignado y el seguimiento. La consistencia de ambos análisis contribuirá a la conclusión de no inferioridad.
- (4) Para las variables secundarias, como adherencia al tratamiento, cura clínica y cura micológica, la comparación entre grupos se realizará mediante la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según corresponda, y se calcularán los riesgos relativos con intervalos de confianza al 95%. Para la comparación del tiempo a la curación se empleará el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

- (5) Se realizará un análisis bivariado para explorar posibles asociaciones entre las variables clínicas y el desenlace principal, empleando, según la distribución de los datos, pruebas paramétricas o no paramétricas
- (6) Finalmente, se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística para identificar qué factores se asocian a la cura completa.
- (7) Los datos serán analizados con STATA versión 19

8) Aspectos éticos del estudio

El presente estudio tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los tratamientos con terbinafina de manera intermitente e itraconazol en pulsos en pacientes con diagnóstico de onicomycosis en un hospital de tercera categoría de Lima (Hospital Nacional Cayetano Heredia) durante el periodo comprendido entre marzo 2027 y marzo 2028, por lo que se eligió el ensayo clínico aleatorizado como diseño de estudio. El valor del estudio radica en generar evidencia que permita optimizar la elección terapéutica en esta patología tan frecuente, apuntando a mejorar la adherencia y los desenlaces clínicos de los pacientes, reduciendo complicaciones y recurrencias. El estudio se justifica sobre la base de la equiponderancia, dado que ambos fármacos son usados de manera regular, y al día de hoy no existe un consenso absoluto en la literatura médica sobre cuál de ellos presenta mayor eficacia. Asimismo, se excluirán pacientes con contraindicaciones o riesgo elevado de interacciones medicamentosas, velando por la seguridad de los participantes.

a) Principios éticos:

El estudio se llevará a cabo respetando los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki de la World Medical Association, así como las normas nacionales y regionales vigentes sobre investigación en seres humanos.

b) Evaluación por Comité de Ética

El protocolo será sometido a evaluación y aprobación por el comité de ética de investigación de las instituciones correspondientes (Hospital Nacional Cayetano Heredia) previo al inicio del estudio.

c) Consentimiento informado

Previo a incluir a un paciente en el estudio, se solicitará su firma en el formulario de consentimiento informado. Dicho documento ha de explicar el objetivo del estudio, el procedimiento a seguir, los beneficios esperados, los riesgos potenciales y el derecho a retirarse o dejar de formar parte del estudio en cualquier momento si así lo deseara sin que ello repercuta en su atención médica.

d) Riesgos y beneficios

i) Riesgos

Los pacientes estarán expuestos a posibles efectos adversos asociados al uso de antifúngicos sistémicos. Tanto la terbinafina como el itraconazol pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, alteraciones cutáneas o reacciones alérgicas. Adicionalmente, la terbinafina puede asociarse raramente a alteraciones del gusto y/o del olfato, así como síntomas depresivos y neutropenias desde leves hasta

severas. Por otro lado, el itraconazol se relaciona con efectos adversos cardíacos, habiendo sido asociado en algunos casos a arritmias cardíacas, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. No obstante, se excluirán pacientes con contraindicaciones para el uso de los fármacos en estudio, y los pacientes serán seguidos clínica y laboratorialmente durante la duración del tratamiento.

ii) **Beneficios**

Los pacientes tendrán acceso a tratamiento antifúngico supervisado, seguimiento clínico y laboratorial estrecho, detección temprana de eventos adversos y probable cura completa de la onicomycosis. Para la sociedad, el estudio apunta a contribuir con evidencia al conocimiento científico y a la mejoría de las prácticas clínicas de rutina.

e) **Confidencialidad**

La información recolectada de la evaluación inicial y las evaluaciones de seguimiento será codificada y almacenada de manera confidencial. No se registrarán datos que permitan la identificación directa de los participantes. El acceso a la base de datos será restringido únicamente a los investigadores.

f) **Derecho al retiro**

Los participantes podrán optar por dejar de formar parte del estudio en cualquier momento, sin la necesidad de brindar justificación alguna, y sin que ello repercuta en la continuidad y/o calidad de su atención médica.

g) **Manejo de eventos adversos**

Ante la aparición de eventos adversos, se brindará la atención médica necesaria de forma inmediata, se evaluará la pertinencia de la continuidad del paciente en el estudio, y se reportará al comité de ética según lo establezcan las normativas vigentes.

9) Limitaciones

El presente estudio tiene potenciales limitaciones que han de considerarse al momento de interpretar los resultados:

- a) Se excluirán pacientes con riesgo significativo de interacciones farmacológicas, especialmente relacionadas con el uso de Itraconazol, lo que podría disminuir la aplicabilidad de los resultados obtenidos en pacientes con polifarmacia y limitar la generalización en poblaciones con múltiples comorbilidades en las que la onicomicosis es frecuente
- b) El estudio podría no cumplir con el doble ciego debido a las diferencias en los esquemas terapéuticos: pulsos semanales de itraconazol vs “pulsos” mensuales intermitentes de terbinafina, lo que podría introducir sesgos de desempeño y/o de medición
- c) Pese al seguimiento activo de pacientes y al ajuste del tamaño muestral, el periodo de seguimiento prolongado aumenta la probabilidad de perder a participantes en el seguimiento, lo que podría reducir el poder estadístico e/o introducir sesgo de desgaste.
- d) El cultivo micológico puede presentar falsos negativos, lo que podría afectar la clasificación de cura.

Pese a las limitaciones expuestas, el diseño de ensayo clínico aleatorizado permite una adecuada validez interna, lo que fortalece la capacidad del estudio para evaluar la eficacia comparativa de los tratamientos.

IV.- RESULTADOS ESPERADOS

- 1) Se espera que el tratamiento intermitente con terbinafina demuestre no inferioridad frente al tratamiento con pulsos de itraconazol en términos de proporción de curación completa al finalizar el periodo de seguimiento de 48 semanas.
- 2) Se estima que el tiempo hasta alcanzar la curación completa en ambos grupos será similar.
- 3) Se espera que ambos tratamientos presenten un perfil de seguridad aceptable. No obstante, podrían observarse algunas diferencias en la frecuencia y tipo de eventos adversos, por ejemplo, mayor frecuencia de interacciones medicamentosas en el grupo de itraconazol, y una posible mayor frecuencia de alteración de enzimas hepáticas en el grupo de terbinafina.
- 4) Se espera una buena tasa de adherencia en ambos grupos, aunque el esquema de dosificación podría interferir en ella, sin que se anticipe una clara diferencia significativa entre ambos regímenes.
- 5) Se espera que un porcentaje considerable de los pacientes incluidos en el estudio tengan alguna comorbilidad, siendo probablemente la diabetes y la insuficiencia arterial periférica de las más prevalentes.
- 6) Se espera que un porcentaje considerable de los pacientes incluidos en el estudio correspondan al grupo etario de adultos o adultos mayores en concordancia con la epidemiología global de la patología en cuestión.

V.- CONCLUSIONES

- 1) Dada la limitada evidencia local sobre el uso de esquemas intermitentes con terbinafina y pulsos de itraconazol en el manejo de onicomicosis, los resultados del estudio podrían contribuir al desarrollo de recomendaciones clínicas adaptadas a la población peruana mediante la generación de evidencia aplicable a nuestro contexto.
- 2) Las patologías que limitan el flujo sanguíneo adecuado a las extremidades con uñas afectadas por infecciones fúngicas representan una comorbilidad frecuente y un desafío adicional para el manejo de esta patología, ya que impactan sobre la capacidad del fármaco de llegar al tejido diana y concentrarse a niveles necesarios
- 3) Existen escenarios clínicos donde la decisión sobre el fármaco a emplear es más sencilla, sobre todo cuando existen contraindicaciones fuertes o absolutas en contra de uno de ellos, dejando como opción viable únicamente al otro por el principio bioético de la práctica médica *primum non nocere*
- 4) La adherencia es un factor que puede impactar fuertemente sobre el desenlace del tratamiento. Dado que los esquemas con ambos fármacos son largos, y dado que la mejoría clínica no depende solamente de la efectividad del tratamiento sino del proceso de crecimiento de la uña, que suele ser lento, los pacientes tienden a abandonar prematuramente el tratamiento.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bodman MA. Estrategias terapéuticas en las onicomicosis. *Piel (Barc)*. 2003;18(2):103–108.
- 2) Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):835–851.
- 3) Gupta AK, Wang T, Ravi SP, et al. Clinical diagnosis and laboratory testing of abnormal appearing toenails. *J Fungi (Basel)*. 2024;10(2):149.
- 4) Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: a review. *J Fungi*. 2020;6(3):143.
- 5) Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104(4):359–367.
- 6) Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC. Onychomycosis: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2021;104(4):359–367.
- 7) Sharma R, Adil M, Amin SS, et al. Comparison between terbinafine and itraconazole in dermatophytosis. *Sci Rep*. 2023;13:19037.
- 8) Gupta AK, Foley KA. Evidence for superiority of terbinafine in dermatophyte infections. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(6):1–8.
- 9) Gupta AK, Versteeg SG. Onychomycosis therapy: updates and perspectives. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):708–714.
- 10) Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. Guidelines for management of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):937–958.
- 11) Gupta AK, Mays RR. Impact of onychomycosis on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1029–1036.

- 12) Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):537–544.
- 13) Evans EG, Sigurgeirsson B. Continuous terbinafine vs intermittent itraconazole. *BMJ*. 1999;318:1031–1035.
- 14) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, et al. Long-term effectiveness of terbinafine vs itraconazole. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):353–357.
- 15) Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE. Pulse vs continuous terbinafine. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):578–584.
- 16) Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, et al. Systematic review of onychomycosis treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):494–502.
- 17) Gupta AK, Simpson FC. Emerging therapies in onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102(5):428–430.
- 18) Evans EG, sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* 1999 Apr 17;318(7190):1031-5
- 19) Gupta AK, Paquet M, Simpson F, Tavakkol A. Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar; 27(3):267-72.

VII.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Concepto	Descripción	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total
Investigadores	Personas que participarán del desarrollo del proyecto	4	Autofinanciado	S/. 0
Transporte al hospital	Costo de transporte diario de cada investigador desde su domicilio hasta el Hospital	408	Autofinanciado	S/. 0
Hojas bond	Papel para impresión y llenado	5000	S/. 0.027	S/. 135.00
Lapiceros	Lapiceros para llenado de fichas	50	S/. 0.80	S/. 40.00
Perforador	Perforador para adaptación de hojas al folder de manila	01	S/. 7.50	S/. 7.50
Folder de Manila	Organizador de fichas de cada paciente	300	S/. 0.28	S/. 84.00
Fastener metálico	Elemento de sujeción de las fichas al folder	300	S/. 0.09	S/. 27.00
Impresión de protocolo	Impresión del protocolo de tesis para los investigadores	4	S/. 2.50	S/. 10.00
Impresión de anexos	Impresión de todas las fichas para el archivo de cada paciente	300	S/. 1.50	S/. 450.00
Equipo informático	Laptop personal	4	Autofinanciado	S/. 0.00
USB 64 gb	Respaldo de base de datos	01	S/. 26.00	S/. 26.00
Sealed Envelope	Software de aleatorización	1	Gratuito	S/. 0.00
STATA	Software de análisis estadístico	1	Licencia institucional universitaria	S/. 0.00
Contingencias	Impresiones adicionales, movilidad adicional,	01	S/. 50.00	S/. 50.00

	materiales de escritorio adicionales			
TOTAL				S/. 829.50

Cronograma

Actividad	2026											2027											
	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c	
Desarrollo del protocolo	X	X	X																				
Envío y aprobación del comité de ética			X																				
Registro de pacientes				X	X	X																	
Tratamiento de pacientes				X	X	X	X	X															
Seguimiento de pacientes				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis de datos																				X	X		
Redacción del manuscrito																					X	X	

VIII.- ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: *"Eficacia y seguridad de la terapia con terbinafina intermitente frente a pulsos de itraconazol en el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal-lateral: Ensayo clínico aleatorizado."*

Investigador:

██████████, Médico Cirujano / Investigador principal

[UPCH]

██████████, ██████████]

Asesor de Investigación:

Cesar Alfredo Ramos Aguilar,

Médico Asistente del Servicio de Dermatología / Hospital Nacional Cayetano Heredia

Usted está siendo invitado(a) a participar en un estudio de investigación relacionado con el tratamiento de la onicomicosis, una infección por hongos en las uñas. Antes de decidir si desea participar, es importante que lea la siguiente información. Una vez haya leído, puede hacer las preguntas que considere necesarias.

Su participación en el presente estudio es completamente voluntaria.

Objetivo del estudio

Comparar la eficacia y seguridad de dos tratamientos orales usados para la onicomicosis

- Terbinafina intermitente (1 mes on, 1 mes off)

- Itraconazol en pulsos

El propósito es identificar cuál de ellos ofrece mejores resultados clínicos y menor frecuencia de eventos adversos

Procedimientos

Si usted desea participar:

- 1.- Se revisará si cumple con los criterios para ingresar al estudio.
- 2.- Se registrarán sus datos clínicos relevantes (edad, sexo, antecedentes médicos, características de la infección ungueal).
- 3.- Usted recibirá uno de los tratamientos establecidos en el estudio según asignación aleatoria.
- 4.- Se realizarán controles periódicos para evaluar la evolución clínica, laboratorial, adherencia al tratamiento y posibles eventos adversos.
- 5.- En caso de ser necesario, podrán solicitarse exámenes auxiliares de laboratorio para monitorear su seguridad.

El tiempo estimado de su participación en el estudio será de aproximadamente 48 semanas, incluyendo el seguimiento clínico

Riesgos o molestias posibles

Los medicamentos empleados son tratamientos conocidos y utilizados en la práctica clínica. Sin embargo, pueden presentarse algunos efectos adversos, entre ellos:

- Nauseas o molestias digestivas
- Dolor de cabeza
- Erupciones cutáneas
- Alteraciones del gusto (raro)
- Elevación de enzimas hepáticas
- Otros efectos poco frecuentes
- Requerimiento de un refuerzo o nueva terapia

Si presentara alguna de estas molestias, u otra no descrita previamente, deberá comunicarlo inmediatamente al equipo investigador

Beneficios esperados

Usted podría beneficiarse al recibir seguimiento médico periódico durante el estudio. Además, su participación contribuirá al conocimiento científico y podría ayudar a mejorar el tratamiento para futuros pacientes con la misma afección.

No se garantiza la curación ni beneficio directo.

Confidencialidad

Toda información obtenida será manejada con estricta confidencialidad.

- 1.- Su nombre no aparecerá en publicaciones ni informes.
- 2.- Se utilizará un código numérico para identificar sus datos.
- 3.- Solo el equipo investigador tendrá acceso a la información.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede:

- 1.- Negarse a participar
- 2.- Retirarse del estudio en cualquier momento
- 3.- Retirarse sin explicar motivos
- 4.- Continuar recibiendo su atención médica habitual sin perjuicio alguno

Costos y compensación

La participación en el estudio no generará costos adicionales para usted distintos a la atención habitual. No se otorgará compensación o pago económico por participar.

Contacto para dudas

Si tiene preguntas sobre el estudio, puede comunicarse con:

Biaggio Mesones



También puede contactar al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y/o del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Declaratoria del consentimiento

Declaro que he leído (o me han leído) la información anterior. He podido hacer preguntas y estas han sido respondidas a mi satisfacción. Comprendo que mi participación en el presente estudio es voluntaria, y que puedo retirarme en cualquier momento sin que ello afecte mi atención médica.

Por lo tanto, acepto participar libremente en este estudio de investigación

_____	_____
Nombre del participante	Firma y Documento de Identidad (DNI)
Fecha: ___/___/___	
_____	_____
Nombre del investigador	Firma
Fecha: ___/___/___	

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN INICIAL

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN INICIAL

FILIACIÓN

Historia Clínica: _____ Fecha de ingreso al estudio: ____/____/____
 Sexo: M () F () Edad: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS

Diabetes Mellitus Sí () No () Hipertensión Arterial Sí () No ()
 Otras comorbilidades Sí () No () Especifique _____

EVALUACIÓN CLÍNICA

Diagnóstico compatible con onicomicosis subungueal distal lateral: Sí () No ()
 Número de uñas afectadas: _____

Área de compromiso		Proximidad de la enfermedad a la matriz ungueal		Presencia de dermatofitoma o Hiperqueratosis subungueal > 2mm	
Afectación (%)	Puntaje	Compromiso desde el borde distal	Puntaje	Presente	Puntaje
0	0	< ¼	1	No	0
1 - 10	1	¼ - ½	2	Sí	10
11 - 25	2	> ½ - ¾	3		
26 - 50	3	> ¾	4		
51 - 75	4	Compromiso de matriz	5		
76 - 100	5				

Onychomycosis Severity Index (OSI). Adaptado de *JAMA Dermatology / Carney et al. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis. JAMA Dermatology 2011.*

EVALUACIÓN LABORATORIAL

Microbiología

Directo con KOH
 Fecha: ____/____/____
 Resultado: Positivo () Negativo ()

Cultivo Microbiológico
 Fecha: ____/____/____
 Resultado: Positivo () Negativo ()
 Agente: _____

Bioquímica

Función Hepática: TGO ____ TGP ____

ANEXO 3: FICHA DE EVOLUCIÓN

FICHA DE EVOLUCIÓN

Fecha de evaluación: ____/____/____ Número de Evaluación: ____
 Semana de tratamiento: ____

EVALUACIÓN CLÍNICA:

Área de compromiso		Proximidad de la enfermedad a la matriz ungueal		Presencia de dermatofitoma o Hiperqueratosis subungueal > 2mm		Total
Afectación (%)	Puntaje	Compromiso desde el borde distal	Puntaje	Presente	Puntaje	
0	0	< ¼	1	No	0	
1 - 10	1	¼ - ½	2	Sí	10	
11 - 25	2	> ½ - ¾	3			
26 - 50	3	> ¾	4			
51 - 75	4	Compromiso de matriz	5			
76 - 100	5					

Onychomycosis Severity Index (OSI). Traducido y adaptado de *Carney et al. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis. JAMA Dermatology 2011.*

EVALUACIÓN LABORATORIAL

Estudios Microbiológicos

Directo con KOH

Se realizó: Sí () No ()

Resultado: Positivo () Negativo ()

Cultivo Microbiológico

Se realizó: Sí () No ()

Resultado: Positivo () Negativo ()

Agente: _____

Estudios Bioquímicos

Se realizó: Sí () No ()

TGO: _____ TGP: _____

EVALUACIÓN DE ADHERENCIA

Recuento de píldoras:

Píldoras entregadas en la consulta previa: _____

Días desde entrega de píldoras: _____

Número esperado de píldoras consumidas: _____

Número esperado de píldoras restantes: _____

Discrepancia: _____

Píldoras consumidas realmente: _____

Píldoras restantes realmente: _____

EVENTOS ADVERSOS

Han sido identificados: Sí () No ()

Especifique:

ANEXO 4: CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Significance level (alpha)	5%
Power (1-beta)	80%
Percentage 'success' in control group	70%
Percentage 'success' in experimental group	75%
Non-inferiority limit, d	10%
Calculate sample size	
Sample size required per group	110
Total sample size required	220

Fuente: *Sealed Envelope Ltd. 2012. Power Calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online]*

La tabla adjunta grafica el tamaño de muestra estimado calculado para comparar las tasas de curación entre los grupos de pacientes tratados con terbinafina de forma intermitente frente a aquellos tratados con itraconazol en pulsos, considerando un nivel de significancia del 5%, considerando que el propósito del estudio es demostrar no inferioridad con un intervalo de confianza al 95%, una potencia estadística del 80%, y una relación 1 a 1 entre los grupos. Se estableció un límite de no inferioridad del 10%, considerando que diferencias menores a dicho nivel no representan una pérdida clínicamente significativa de eficacia con respecto al tratamiento control. El cálculo se basó en las tasas de curación evidenciadas en estudios previos con dichos regímenes de tratamiento:

+/- 75% para terbinafina intermitente y +/- 70% para itraconazol en pulsos.