



Tratamiento actual de las onicomicosis

Alex Llambrich y Mario Lecha

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España

Las onicomicosis constituyen el proceso patológico más frecuente en las uñas. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas aunque su incidencia depende de la población estudiada. En general afecta a un 2-18 % de la población, apreciándose un aumento progresivo con la edad alcanzando una incidencia de hasta el 48 % entre la población mayor de 70 años [1]. Incluso en determinados grupos de población, como por ejemplo en los jugadores de baloncesto en EE.UU., puede alcanzar hasta el 89 % de incidencia [2].

En la actualidad disponemos de numerosos antifúngicos para el tratamiento de las onicomicosis tanto tópicos como orales. Pero el tratamiento de las onicomicosis es un reto terapéutico complejo determinado por las características anatómicas del substrato ungueal. Según el área o masa ungueal afecta, el tratamiento puede tener un resultado variable puesto que la respuesta terapéutica va a ser diferente. La presencia de afectación de la matriz ungueal y/o de los bordes laterales, el grosor de la lámina ungueal y la presencia de dermatofitomas determinarán la respuesta al tratamiento [3,4]. Asimismo es importante tener en cuenta la forma de valorar el resultado, puesto que la curación micológica no va ligada necesariamente a la curación clínica.

Todo ello implica que en el diseño de un tratamiento actualizado de las onicomicosis deba considerarse:

- Las diferentes formas de afectación de la lámina ungueal
- Las diferentes modalidades de tratamiento; y
- La valoración de la eficacia terapéutica tanto clínica como micológica

En cuanto a las diversas formas clínicas hay que considerar: 1) Afectación distal; 2) Afectación lateral; 3) Afectación proximal - matriz ungueal; 4) Área total afecta : < 50 %, 50-80 %, > 80 %; 5) Uñas de las manos o de los pies; 6) Presencia de dermatofitomas.

En función de la clínica podemos optar por un tratamiento local, oral o combinado. El tratamiento de las onicomicosis presenta generalmente unas tasas de fracaso terapéutico próximas al 25 % en los ensayos clínicos, a las que hay que añadir una tasa de un 10 % adicional en la práctica clínica, sin diferenciar entre recidivas o reinfecciones [5]. Las razones del fracaso pueden ser:

1) El bajo cumplimiento del tratamiento por el paciente, que generalmente se cifra en tan sólo un 52%.

2) Farmacocinética inadecuada de los fármacos empleados para alcanzar toda la masa ungueal afecta. La lámina ungueal y el área subungueal no son un terreno uniforme en cuanto a la difusión de fármacos. Los fármacos orales alcanzan con dificultad los bordes laterales y la mayor parte de la lámina ungueal en caso de onicolisis, mientras que los tópicos difícilmente difunden hasta las capas más profundas de la lámina ungueal. La penetración en las masas de los dermatofitomas es difícil y errática tanto con los tratamientos tópicos como orales [4]. En los tratamientos tópicos es importante establecer su capacidad de difusión en la lámina ungueal, para lo cual es básico un vehículo adecuado como el introducido recientemente en algunos preparados antifúngicos en forma de laca ungueal [6]. De los antimicóticos de administración oral está demostrada la penetración y depósito en la lámina ungueal del itraconazol, fluconazol y terbinafina, aunque evidentemente existen diferencias entre ellos que obligan a realizar pautas de administración diferentes (intermitentes o continuas) y de duración variable [7].

3) Por otra parte cabe la posibilidad de resistencia al tratamiento, aunque existen muy pocos estudios sobre este punto, especialmente en relación a los dermatofitos u hongos filamentosos. Es interesante constatar que técnicas de biología molecular han permitido establecer una marcada heterogeneidad dentro de cada una de las especies de dermatofitos y, por ejemplo, recientemente se han identificado hasta 25 subespecies de *Trichophyton rubrum* [8]. Estas subespecies pueden no presentar resistencia a los distintos antifúngicos, pero sí una sensibilidad variable y/o una mayor o menor capacidad de formar dermatofitomas. Por otra parte, la presencia de formas artrosporadas pueden constituir una fuente de reinfección, ya que su menor susceptibilidad al tratamiento puede hacer que persistan en la masa ungueal con posibilidad de reactivación [9].

La valoración de la eficacia del tratamiento también presenta su dificultad. No se dispone de una valoración objetiva que permita un seguimiento del tratamiento en cuanto a la mejoría clínica. Además, el estudio micológico en las lesiones ungueales depende de la toma correcta de las muestras a analizar que puede condicionar resultados falsamente negativos, ya sea en el examen directo como en el cultivo. Asimismo pueden existir resultados contradictorios entre el examen directo y el cultivo, con positividad de uno y negatividad de otro [10].

Dirección para correspondencia:

Dr. Mario Lecha
Servicio de Dermatología
Hospital Clínic
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona,
España
Tel.: +34 93 227 5692
Fax: +34 93 227 5438
E-mail: 4908mlc@cmb.es

Terapia tópica y oral

La aparición de nuevos antifúngicos tópicos y sistémicos ha supuesto un avance importante en el tratamiento de las onicomicosis.

La terapia tópica constituiría el tratamiento ideal, ya que no produce efectos adversos sistémicos ni interacción con otros posibles fármacos que reciba el paciente, pero su uso en forma de monoterapia sólo consigue la curación en un pequeño subgrupo de onicomicosis (afectación inferior al 50% de la superficie de la lámina ungueal). Por ello en el resto de casos se precisa la administración de antifúngicos sistémicos.

Tratamiento tópico. 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 disponemos 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 1).

Tabla 1. Tratamiento de las onicomicosis. Pautas de antifúngicos tópicos.

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Amorolfina 5%	Una o dos veces / semana	Manos: 6 meses Pies: 9-12 meses
Ciclopiroxolamina 8%	1 aplicación / 48h (1 ^{er} mes) 2 aplicaciones / semana (2 ^o mes) 1 aplicación / semana (3 ^{er} mes)	No superar 6 meses

La amorolfina, perteneciente a la familia de las morfolinas, es un antifúngico de amplio espectro que vehiculizado en laca al 5%, se aplica una o dos veces por semana durante seis meses en las onicomicosis de las manos y 9-12 meses en las de los pies [11,12].

La laca ungueal de ciclopiroxolamina es un antimicótico hidroxipiridínico de amplio espectro. Formulada a una concentración del 8% debe aplicarse cada 48 h durante el primer mes y, posteriormente, disminuir el número de aplicaciones a dos veces por semana durante el segundo mes y, finalmente, a una vez por semana, siendo recomendable no superar los seis meses de tratamiento [13].

Tratamiento sistémico. Los antifúngicos sistémicos utilizados clásicamente en el tratamiento de las onicomicosis, griseofulvina y ketoconazol, han sido sustituidos por nuevos principios activos que consiguen mejores resultados, con menor duración de tratamiento y mejor perfil de seguridad (Tabla 2).

El itraconazol es un derivado azólico con acción fungicida frente a dermatofitos y candidas, que mantiene unos niveles elevados en las uñas durante seis a nueve meses tras su administración. Actualmente disponemos de dos pautas de tratamiento de las onicomicosis con itraconazol de eficacia similar. La pauta clásica (continua) consiste en la administración de 200 mg/día durante 12 semanas en caso de afectación de las uñas de los pies y durante seis semanas cuando se afectan las uñas de las manos. La pauta intermitente consiste en la administración de 200 mg/12 h durante una semana al mes, a lo largo de un período de dos meses para las onicomicosis de las manos y de tres meses para las de los pies. Los principales efectos adversos son gastrointestinales, cutáneos y

Tabla 2. Tratamiento de las onicomicosis. Pautas de antifúngicos sistémicos.

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Itraconazol	Continua: 200 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 200 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 3 meses
Fluconazol	150-300 mg 1 vez / semana	Manos: 3 meses Pies: 6 meses
Terbinafina	Continua: 250 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 250 mg/ 12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 4 meses

hepáticos, y es muy importante tener en cuenta su gran número de interacciones farmacológicas [14,15].

El fluconazol es otro derivado azólico eficaz en el tratamiento de las onicomicosis, de características similares al itraconazol, que se administra en forma de pauta pulsátil a dosis de 150-300 mg una vez a la semana, durante tres meses en onicomicosis de las manos y seis meses en las de los pies [16].

La terbinafina es un antimicótico que pertenece al grupo de las alilaminas. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las onicomicosis causadas por dermatofitos a dosis de 250 mg/día administradas durante seis semanas cuando se afectan las uñas de las manos y durante 12 semanas cuando se afectan las de los pies [17]. Se necesitan más estudios con la pauta intermitente para establecer su dosis y duración óptima. Por el momento, la pauta recomendada consistiría en la administración de 250 mg/12 h una semana al mes durante dos meses (onicomicosis de las manos) y cuatro meses (onicomicosis de los pies) [18]. Entre los efectos adversos destacan los gastrointestinales y cutáneos, y la alteración del gusto. A diferencia de los derivados azólicos presenta escasas interacciones farmacológicas.

Terapia combinada

La terapia farmacológica combinada viene avalada por los estudios de acción terapéutica sinérgica en su acción fungistática-fungicida, realizados con los diversos antifúngicos *in vitro* y en animales de laboratorio [19]. Dadas las dificultades apuntadas en el tratamiento de las onicomicosis, los resultados de los estudios realizados permiten establecer que el enfoque terapéutico en las onicomicosis con la terapia farmacológica combinada, asociando un tratamiento tópico con un tratamiento oral ofrece mejores probabilidades de eficacia. La asociación de dos antifúngicos orales se ha considerado con precaución dada la posibilidad de aumentar la hepatotoxicidad, la nefrotoxicidad u otros efectos secundarios. Por ello sólo se ha publicado un estudio limitado de tratamiento con asociación de terbinafina e itraconazol oral y secuencial no simultáneo en onicomicosis de los dedos de las manos [20].

Los estudios más numerosos se han realizado combinado tratamiento tópico y oral. En 1987 se publicaron los resultados del tratamiento con la combinación de solución ungueal de tioconazol al 28 % y griseofulvina oral [21] y posteriormente la combinación de isoconazol al 1% en crema asociado a itraconazol o griseofulvina orales [22]. Más recientemente se han ensayado terapias combinadas con laca de amorolfina al 5% y un tratamiento oral con terbinafina o itraconazol basados en la experiencia anterior con la asociación de laca de amorolfina y griseofulvina [23].

En el año 2000, Baran y col. [24] realizan un ensayo clínico randomizado comparando la terapia combinada con amorolfina al 5% en laca y terbinafina oral frente a terbinafina oral, en onicomicosis causadas por dermatofitos que afectan a la matriz ungueal, obteniéndose mejores resultados con la terapia combinada con una curación clínica y micológica del 72,3% a los 18 meses.

En el año 2002, Lecha y col. [25] han descrito los resultados comparativos de la terapia combinada con laca de amorolfina al 5% (24 semanas) e itraconazol oral (12 semanas) frente a itraconazol oral en solitario (12 semanas), en un ensayo clínico multicéntrico abierto, obteniéndose unas tasas de curación clínica y micológica a las 24 semanas de tratamiento del 94% para la combinación, frente al 69% para el tratamiento oral único.

Estos ensayos clínicos en conjunto muestran la obtención de resultados más favorables con la terapia combinada tópica y oral que con las terapias orales únicas, teniendo en cuenta que los pacientes incluidos presentan las formas de onicomicosis de mayor dificultad de tratamiento (afectación de la matriz ungueal o más de un 80% de la lámina ungueal) y tanto de etiología dermatofítica [24] como candidiásica o por hongos filamentosos [25].

Bibliografía

- Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol* 1999;12:S6-9.
- Baran R, Hay RJ. New evidence for the efficacy of combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol* 2001;145(Suppl 60):1
- Baran R, de Doncker P. Lateral edge nail involvement indicates poor prognosis for treating onychomycosis with the new systemic antifungals. *Acta Dermatol-Venereol* 1996;76:82-83.
- Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;138:189-190
- Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001;145(Suppl 60):3-8
- Pittrof F, Gerhards J, Erni W, *et al.* Loceryl nail lacquer – realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy. *Clin Exp Dermatol* 1992;1:26-28.
- Roberts DT. Onychomycosis: Current treatment and future challenges. *Br J Dermatol* 1999;56:1-4.
- Jackson CJ, Barton RC, Kelly SL, *et al.* Strain identification of *Trichophyton rubrum* by specific amplification of subrepeat elements in the ribosomal DNA non-transcribed spacer. *J Clin Microbiol* 2000;238:4527-34.
- Evans EG. The rationale for combination therapy. *Br J Dermatol* 2001;145(Suppl. 60):9-13
- Arrese JE, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Facing up the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *Int J Dermatol* 1999;38(Suppl 2): 1-6.
- Niewerth M, Korting HC. Management of onychomycoses. *Drugs* 1999; 58:283-96.
- Zaug M. Amorolfine nail lacquer: clinical experience in onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 4 (Suppl 1):S23-S30
- Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (Suppl 4):S70-S80.
- Odum RB, Aly R, Scher RK, *et al.* A multicenter, placebo-controlled double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:231-5.
- Ratz J, Blumberg M. Onychomycosis. www.emedicine.com/derm/topic300
- Gupta AK, Scher RK, Rich P. Fluconazole for the treatment of onychomycosis: an update. *Int J Dermatol* 1998;37:815-20.
- De Backer M, De Vroey C, Lesaffre E, *et al.* Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S57-S63
- Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:485-491.
- Polak A. Combination of amorolfine with various antifungal drugs in dermatophytosis. *Mycoses* 1993;36:43-49.
- Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Sequential pulse therapy with itraconazole and terbinafine to treat onychomycosis of the fingernails. *J Dermatol Treat* 2000;11:151-154.
- Hay RJ, Clayton YM, Moore MK. A comparison of tioconazole 28% nail solution versus base as an adjunct to oral griseofulvine in patients with onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:175-177.
- Arenas R, Fernández G, Domínguez L. Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvine alone with and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *Int J Dermatol* 1991;30:586-589.
- Lauharanta J, Zaug M, Polak A, *et al.* Combination of amorolfine with griseofulvine: in vitro activity and clinical results in onychomycosis. *JAMA* 1993;9 (Suppl 4): 23-27.
- Baran R, Feuilhade M, Detry A, *et al.* A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with oral terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142:1177-1183.
- Lecha M, Alsina M, Torres Rodríguez JM, Ruíz de Erenchun F, Mirada A, Rossi B. An open-label, multicentric study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe onychomycosis. *Current Therapeutic Research (in press)*.