



Revisión

Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales

Alfonso Javier Carrillo-Muñoz^{a,*}, Cristina Tur-Tur^b, Juan Manuel Hernández-Molina^c, Patricia Santos^d, Delia Cárdenas^a y Gustavo Giusiano^e

^a Departamento de Microbiología, Associació catalana d'Intel·ligència Artificial (ACIA), Barcelona, España

^b Servei Diagnòstic per la Imatge (SDPI), Centre d'Atenció Primària (CAP) Manso, Barcelona, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^e Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2009

Aceptado el 21 de enero de 2010

On-line el 24 de marzo de 2010

Palabras clave:

Onicomicosis

Antifúngicos

Levaduras

Dermatofitos

R E S U M E N

Las infecciones fúngicas en las uñas se consideran como uno de los mayores problemas en dermatología. Entre las principales causas están la alta tasa de fracaso terapéutico, las dificultades en el tratamiento y los largos periodos necesarios, los deficientes diagnósticos y seguimiento micológico, y las alteraciones secundarias de las uñas. Sin embargo, la aparición de nuevos antifúngicos, las nuevas formulaciones, los tratamientos combinados o los nuevos métodos han supuesto mejoras evidentes. No obstante, es imprescindible continuar la investigación en este campo.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antifungal agents for onychomycoses

A B S T R A C T

Nail fungal infections are considered one of the major dermatological problems due to their high rate of therapeutic failure, management and treatment difficulties. Long-term treatments, inadequate therapies, mycological misdiagnosis and follow-up, secondary alterations of the nail, and resistant microorganisms, are some of the causes of these complications. Although the discovery of new antifungal agents has provided some effective molecules, none of the current available drugs are totally effective. It is important to continue researching in this field to provide new antifungal agents and combined therapies.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Onychomycosis

Antifungal drugs

Yeasts

Dermatophytes

Introducción

La onicomicosis es una de las micosis superficiales con mayor dificultad en el tratamiento; sobre esta, además, recae una elevada tasa de fracaso terapéutico que oscila, según algunos autores, entre el 20–50%^{54,62,68,74,78,89}. La prevalencia de este tipo de infecciones puede variar entre el 2,5–16%, dependiendo de factores geográficos y de distintos factores predisponentes no siempre conocidos, aunque es difícil llegar a conocer realmente la dimensión de este tipo de infecciones^{16,17,40,43,52,54,62,66–68,77,78,98}. Una compleja combinación de variables, entre las que no se puede infravalorar la difícil fidelización del paciente a los diferentes tratamientos existentes, afecta a la tasa de curación. En este

sentido, se estima que la tasa de cumplimiento del tratamiento es tan solo del 51%⁷⁸. Los tratamientos son necesariamente largos debido al lento crecimiento de las uñas, y durante gran parte de este período no llegan a observarse efectos satisfactorios inmediatos por parte del paciente. Factores como un diagnóstico micológico incorrecto, alteraciones secundarias de la uña, una elevada carga de microorganismos en la uña, la acumulación de masas de micelio (dermatofitomas), agentes etiológicos multi-resistentes, inmunodeficiencia, diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica, junto con una modalidad de tratamiento inadecuada, también influyen en la baja tasa de curación y en la elevada tasa de recidivas o reinfecciones^{33,52,55,66,67,77,89,90,99}. Por otro lado, es importante considerar los problemas de índole farmacológica relacionados con la capacidad de penetración y el porcentaje de retención del antifúngico en la uña y la existencia de resistencias primarias o secundarias^{33,68,78}. Así, es necesario conocer el perfil y el espectro de actividad del fármaco

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acarrillo@aciam.es (A.J. Carrillo-Muñoz).

seleccionado para el tratamiento y, también, aunque no de forma imprescindible, determinar la sensibilidad del agente etiológico sobre las esporas durmientes en la queratina de la uña y las formas proliferativas del hongo⁹⁰. Esto hace valorar el papel que desempeña el estudio de sensibilidad a los antifúngicos en el laboratorio y la utilidad de éste para el dermatólogo, si bien este tipo de pruebas, hasta el momento, sólo están recomendadas para aislamientos de infecciones sistémicas graves³⁶.

Los cambios experimentados en el tratamiento de las onicomicosis han desplazado a las técnicas de avulsión quirúrgica y las preparaciones magistrales locales, y han dado paso al uso de nuevos agentes antifúngicos, de uso tópico u oral, o bien una combinación de ambos debido tanto a las frecuentes reinfecciones y recaídas como a los efectos posquirúrgicos^{16,53,66,80,82}. Pero es fundamental e imprescindible una correcta identificación del agente causal para conseguir una buena indicación terapéutica por medio de la confirmación en el laboratorio, que no en todos los casos se realiza^{33,58,66,78,106}.

Tratamiento de las dermatomicosis ungueales

En el tratamiento de las infecciones ungueales producidas por hongos dermatofitos son importantes los criterios de potencia o efectividad de los antifúngicos pero también se añaden otros, como son la edad del paciente, la forma clínica, la extensión y el tiempo de evolución de la infección y las posibles contraindicaciones^{33,49,53,61,64,67,74,78,89,95,98}. El tratamiento de la infección depende, en alguna medida, del grado de aceptación de la pauta asignada y de la forma de administración del medicamento por parte del paciente^{66,74,89}. Además del diferente grado de sensibilidad que muestran los diversos tipos de agentes etiológicos al abanico de sustancias, es necesario considerar el patrón de actividad *in vitro* de los antifúngicos y, en algunos casos, su reducida capacidad de penetración en la uña^{19,20,39,66,89}. Desde el punto de vista de la infección, son decisivos los problemas derivados de la estructura de la uña así como, también, el área afectada. Ambos factores por sí solos influyen en la efectividad del tratamiento⁷⁸. En la elección del tratamiento es importante valorar las características farmacodinámicas del antifúngico, ya que condiciona su capacidad, entre otros aspectos, de «inundar» completamente la estructura de la masa ungueal que en sí misma es irregular. El antifúngico debe permanecer retenido allí, en concentraciones que, como mínimo, sean fungistáticas para garantizar el cese de la actividad invasiva del hongo. La capacidad de desarrollar la actividad antifúngica varía entre las distintas familias químicas empleadas, puesto que algunos se comportan como fungicidas, mientras que otros sólo lo hacen como fungistáticos y se limitan simplemente a provocar el cese del desarrollo en lugar de destruir²⁵. Al presentar los antifúngicos existentes una débil capacidad de penetración en los dermatofitomas, la elección estratégica de un tratamiento tópico vendrá dada por la capacidad del fármaco de difundirse en la lámina ungueal⁷⁸. Esta propiedad depende especialmente del vehículo utilizado y de la vía de administración elegida⁷⁸. Pero, además, si el antifúngico no alcanza completamente los bordes laterales de la uña y gran parte de la lámina ungueal, la efectividad del tratamiento también se reduce^{74,78}.

La divergencia entre la curación clínica o desaparición de los síntomas y la curación micológica podría añadirse a las causas de los diferentes porcentajes de curación o de fracaso del tratamiento característico en este tipo de infección^{35,62,78,89}. Por esto, puede ser acertado realizar un diseño previo del tratamiento que contemple los diversos factores limitantes de éste a la hora de conseguir un éxito terapéutico^{74,78}.

Las principales líneas de trabajo sobre nuevos antifúngicos intentan, con diversa suerte, evitar problemas de toxicidad, seguridad y efectividad^{18,25}. Básicamente, estas líneas se han centrado en el diseño de nuevas formulaciones de derivados azólicos (imidazoles triazoles) y de otros grupos químicos; la combinación de antifúngicos, y, también, nuevas familias de moléculas no azólicas²⁵. Ciertamente se han conseguido antifúngicos con una mayor potencia, pero su uso terapéutico puede estar limitado por los efectos de toxicidad y las interacciones con distintas sustancias que pueden presentar^{8,22,58}. En la mayoría de las infecciones superficiales, la dosis de antifúngico suministrada excede a las concentraciones mínimas inhibitorias que son necesarias para inhibir el desarrollo del hongo, pero pocos estudios establecen las concentraciones mínimas fungicidas. Sin embargo, en determinadas enfermedades o situaciones de resistencia intrínseca o primaria o pautas de tratamiento finalizadas anticipadamente a la curación micológica, los tratamientos resultan ineficaces.

Los métodos quirúrgicos de eliminación total o parcial de la uña se desaconsejan por los posibles problemas posteriores, como la afectación del crecimiento normal de la uña y, por lo tanto, el desarrollo de una uña con mayor predisposición a la infección fúngica y con tendencia a la reinfección, además del efecto antiestético que producen^{46,66,67}. La avulsión o abrasión o desbridado de la uña por oclusión, por medio de métodos químicos indoloros con urea, junto con la aplicación de antifúngicos tópicos, se reserva para uñas distróficas y para pacientes con contraindicación a tratamientos con antifúngicos orales y como adyuvante de tratamientos tópicos; facilita la eliminación de una gran masa del hongo capaz de invadir^{7,33,40,53,67,80,104}. Sin embargo, algunos estudios concluyen que la avulsión quirúrgica no aportaría nada efectivo en el tratamiento, contrariamente a la oclusión, aunque en este caso sin diferencia estadística al utilizar antifúngicos tópicos como ketoconazol y oxiconazol⁴⁶. Hoy por hoy parece sensato pensar en la posibilidad de aplicar sistemas de liberación transungueal del antifúngico mediante dispositivos (parches) de administración semanal/mensual a la vista del balance coste-beneficio que los actuales tratamientos aportan⁸. Entre los más recientes están los de hidroxipropilcelulosa de aplicación tópica, itraconazol y alfatocoferol, y también los de sertaconazol ya mencionados^{97,102}.

Antifúngicos de uso tópico (local)

La preferencia por los tratamientos a base de formulaciones tópicas está asociada a las infecciones que no afectan a grandes áreas, y quedan reservados a algunos tipos de onicomicosis^{52,78}. Algunos autores consideran la falta de eficacia de este tipo de tratamientos, si no es mediante su aplicación en los estados iniciales de la infección³³. El 85% de las onicomicosis son incapaces de responder al tratamiento tópico⁵. En general, los resultados obtenidos mediante la administración tópica pueden mejorarse con la asociación con tratamientos orales o la avulsión por distintos procedimientos preferentemente químicos^{7,58,59,66,67,78,80}. No obstante, la utilidad del tratamiento tópico está, en términos terapéuticos, en los casos de contraindicación de administración oral y también como profilaxis^{5,6,67}.

La administración por vía oral de algunos antifúngicos empleados por vía tópica no es posible debido a la baja absorción de este tipo de sustancias. En otros casos, se requieren sustancias de mayor especificidad, seguridad y menor toxicidad³⁴. Las formulaciones utilizadas preferentemente en las onicomicosis conocidas como «cosméticas» se basan en la utilización de un vehículo en forma de lacas incoloras, si bien otros métodos, como los apósitos, también están disponibles. Ésta es una alternativa

útil en el caso de antifúngicos como tioconazol, amorolfina, ciclopiroxolamina y sertaconazol, entre otros.

Azoles. El mecanismo de acción de este grupo de antifúngicos se basa en la inhibición de la enzima lanosterol demetilasa, que induce un efecto fungistático que frena la proliferación del hongo, y se necesitan concentraciones mucho más altas para conseguir el efecto fungicida²². Los antifúngicos azólicos actúan más lentamente si se comparan con los poliénicos (anfotericina B, nistatina), y prevalece, entre los primeros, una mayor selectividad por las membranas fúngicas, en comparación con aquella sobre las membranas de las células de los mamíferos. Esta característica garantiza una menor toxicidad. Se trata, además, de moléculas con un marcado carácter lipófilo en algunos casos (itraconazol), lo que facilita la acumulación de moléculas activas en forma de reservorio dentro del estrato córneo de la piel⁹⁴. Esta acumulación está directamente relacionada con factores fisicoquímicos de la molécula y es superior en sustancias de menor peso molecular⁹⁴.

Tioconazol. El tioconazol es un antifúngico de amplio espectro de acción, activo frente a levaduras y hongos filamentosos dermatofitos y no dermatofitos, también *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium minutissimum*, *Staphylococcus epidermidis* y otras bacterias grampositivas^{2,42}. Tiene un perfil de actividad superior al del miconazol^{3,42}. Su absorción es muy reducida por vía cutánea, incluso si se emplea en concentraciones del 28%^{3,42}. El tioconazol se revela especialmente eficaz para el tratamiento de micosis en la que existan sobreinfecciones por bacterias sensibles a este antifúngico. Si bien en la onicomicosis los tratamientos aplicados en forma de laca tienen reducidos efectos adversos, se han descrito algunas alergias de contacto atribuidas más a la alta concentración del antifúngico que a la laca⁹⁶. Una de las formas de mejorar la formulación convencional de tioconazol es la utilización de este antifúngico en concentraciones del 28% en una solución alcohólica con ácido undecilénico⁶⁸.

Bifonazol. El bifonazol aporta, como ventaja, su amplio espectro de acción in vitro que incluye a levaduras, hongos dimórficos, dermatofitos y otros filamentosos y a *Malassezia*, a pesar de que algunos de estos casos no tienen una gran importancia en las onicomicosis^{2,3,42}. Su lipofilia y también su reducida solubilidad en agua hacen que la eficacia esté relacionada con el elevado tiempo de retención cutánea que presenta y su biodisponibilidad tópica, unidas a una buena tolerancia como ventajas adicionales⁴². Sin embargo, en la onicomicosis, el rendimiento observado es menor al de otras micosis superficiales, excepto cuando está asociado con urea (40%). A pesar de su eficacia por medio del tratamiento oclusivo, los resultados de sensibilidad in vitro son netamente superados, no sólo por los nuevos antifúngicos triazólicos, sino también por otros antifúngicos de la familia que se utilizan por vía tópica frente a hongos dermatofitos, como es el caso de sertaconazol²⁸. A pesar de que el tratamiento oclusivo es seguro, en especial en pacientes en edad pediátrica, se observan algunos efectos adversos, como erosiones, dolor y dermatitis atribuibles a los adhesivos; sin embargo, éstos ceden al cesar el tratamiento^{12,92,104}.

Sertaconazol. El sertaconazol aparece como una de las nuevas formulaciones específicas para el tratamiento de la onicomicosis en parches transparentes autoadhesivos, presentados en 3 tamaños diferentes (0,85; 1,5,–2,5 cm²) que contienen una concentración de antifúngico de 1,65 mg/cm²⁹⁷. Uno de los mayores beneficios es la posibilidad de realizar una única aplicación semanal en tratamientos que duran entre 6–12 meses^{23,97}. Esto permite asegurar una mayor fidelidad del paciente al tratamiento y, como consecuencia, un incremento de las tasas de eficacia del antifúngico sin que exista absorción

sistémica⁹⁷. Las concentraciones obtenidas en la uña entre las 2–6 semanas después de las aplicaciones están comprendidas entre los 100–150 ng/mg y se sitúan por encima de las necesarias para conseguir la inhibición de los hongos causantes de onicomicosis^{20,23,28,97}.

Otros imidazoles. Otros imidazoles tópicos como miconazol (polvo al 2%) se han utilizado como tratamiento posterior a la curación para evitar reinfecciones, pero debido al reducido número de pacientes los datos obtenidos no fueron significativos¹⁰⁵. También se ha utilizado el miconazol en solución alcohólica para el tratamiento de onicomicosis por *Candida* spp¹¹. También las formulaciones en crema (ketoconazol al 2% y oxiconazol al 1%) se han utilizado en estudios comparativos para establecer el beneficio de la avulsión quirúrgica conjunta con antifúngicos tópicos en el tratamiento, sin resultados positivos⁴⁶.

Nuevas moléculas antifúngicas. La síntesis de nuevos derivados triazólicos como es el KP-103, con una buena actividad antifúngica in vitro, ha propiciado una alternativa para el tratamiento de infecciones fúngicas por vía tópica debido a la elevada cantidad de sustancia activa que permanece en la uña¹⁰⁰. Algunos ensayos en modelos animales de *Tinea unguium* han revelado una actividad superior de esta molécula en comparación con la terbinafina oral y la amorolfina tópica, sin afectar a la queratina debido a su baja afinidad por ella y permaneciendo allí en forma activa¹⁰⁰. Del mismo modo, el óxido de cariofilina, un terpenoide utilizado como conservante alimentario, también ha mostrado actividad en modelos animales de onicomicosis o también otras moléculas como AN-2690^{9,108}.

Alilaminas. Los antifúngicos de esta familia tienen un mecanismo de acción basado en la inhibición de la síntesis de ergosterol, pero lo hacen interfiriendo una reacción enzimática distinta a la de los antifúngicos azólicos^{22,66}. En especial, la terbinafina y la amorolfina son capaces de provocar una doble acción, tanto fungicida como fungistática, y esta actividad se ve favorecida en el tejido adiposo y epitelial gracias al carácter lipófilo de ambas moléculas⁶⁶. Además, la vida media en las uñas es muy prolongada, importante para el tratamiento de este tipo de infecciones, a pesar de que la concentración alcanzada allí es inferior a la del tejido adiposo y la piel³⁸. Esta acción genera un efecto protector que dificulta la aparición de recidivas. Entre los efectos adversos, se han descrito dermatitis de contacto e interacciones con la rifampicina y la cimetidina, entre otros fármacos por vía oral, que son reversibles^{13,53,66,78}. La terbinafina tiene una elevada actividad frente a hongos dermatofitos, pero a la vez inferior frente a levaduras del género *Candida*^{20,21,78,86}. Algunos estudios señalan una eficacia en la onicomicosis de hasta el 91%, que es superior a la eficacia de la griseofulvina, el itraconazol y el flucanazol en las uñas de los pies y con incidencias de efectos adversos del 5,5%^{13,50}. El grado de satisfacción de los pacientes a los que se les prescribe este antifúngico se describe como elevado, especialmente en diversos grupos de pacientes entre los que se incluye a los pediátricos y geriátricos, los inmunodeprimidos, los diabéticos y los pacientes con síndrome de Down^{12,60,87}. La formulación tópica de terbinafina contiene una sustancia que potencia la penetración en la uña y desarrolla una acción sobre modelos animales que es superior a la de ciclopiroxolamina (laca al 8%)⁶⁰. El uso terapéutico de este antifúngico puede ser útil como apoyo al tratamiento oral y es eficaz en estudios experimentales realizados con modelos animales de dermatofitosis^{45,53}.

La naftifina sólo es útil por vía tópica y es efectiva en infecciones causadas por levaduras y hongos dermatofitos; carece, además, de actividad frente a bacterias. Se acumula rápidamente en el estrato córneo y se transporta a la dermis, la epidermis y el tejido adiposo⁶⁰. Se emplea como complemento de tratamientos orales.

Se han abierto nuevas formas de tratamiento de la onicomicosis mediante la aplicación transungueal de terbinafina en laca y rayos láser, basada en la producción de microperforaciones (fotoablación) en la uña, lo que facilita la penetración del antifúngico hasta la parte afectada en concentraciones que superan las CMI₉₀⁸⁰. Las perforaciones se sellan con el antifúngico en su interior mediante la aplicación de laca. Mediante este mecanismo el antifúngico puede llegar a las capas de la matriz ungueal de forma lateral y crear una redistribución en el tejido blando y el lecho ungueal mayor⁸⁰. El grado de afectación de la uña condiciona el número de repeticiones del tratamiento. Esta administración reduce el número de aplicaciones del tratamiento convencional.

Morfolinas. La amorolfina es una sustancia de amplio espectro y elevada actividad antifúngica para el tratamiento de la onicomicosis, para la que se aplica en laca al 5%^{53,78,93}. La amorolfina está recomendada en casos de onicomicosis superficial blanca en los que hay afectación del dorso de la placa ungueal, también en la onicomicosis subungueal distal lateral moderada y en las onicomicosis graves cuando se utiliza de forma combinada con itraconazol oral^{7,53}. Las pautas de tratamiento con amorolfina (laca al 5%) consisten en aplicaciones (1 o 2 veces/semana) durante 6 meses en las uñas de la mano y durante 9-12 meses en las uñas de los pies⁷⁸. El desbridado de la uña consigue mejorar la efectividad del tratamiento tópico con algunos antifúngicos⁷⁸. Algunos ensayos clínicos ofrecen datos de curación que se sitúan entre el 60-76% en onicomicosis, superiores a los de ciclopiroxolamina y tioconazol⁵³. El tiempo de permanencia de amorolfina en laca al 5% en las uñas es superior al de ciclopiroxolamina y tioconazol⁹³. Sin embargo, su principal ventaja radica en la capacidad de actuar sobre estructuras de resistencia de los hongos en las uñas y, por lo tanto, reducir el riesgo de recidivas⁴¹.

Ciclopiroxolamina. La ciclopiroxolamina pertenece a un grupo químico de sustancias (hidroxipiridonas) que están consideradas como bloqueantes del inicio de la fase G1/S¹⁰¹. Existe una relación entre el mecanismo de acción, el de adherencia y el efecto antiinflamatorio y antialérgico característico de este antifúngico^{54,70}. En sus formulaciones de crema o laca, su espectro de actividad cubre las levaduras, los hongos dermatofitos y otros filamentosos^{15,54,57,70,75,78,83,101}. Se trata de un antifúngico de rápida absorción por vía oral y se elimina por vía renal¹⁰¹. La formulación en laca al 8% permite, tras la evaporación del solvente, concentrar en la uña cantidades de antifúngico superiores a las inhibitorias para una gran cantidad de hongos patógenos⁹³. Estas concentraciones pueden llegar a la zona dorsal y al lecho de la placa ungueal hasta una profundidad de 0,4 mm. Los rangos de curación micológica alcanzados con la formulación de ciclopiroxolamina en laca al 8% en períodos de tratamiento de 48 semanas se sitúan, en algunos estudios, entre el 29-36%, lo que aporta ventajas, como un coste menor que el tratamiento oral^{48-51,53,56,93}. Estos resultados mejoran al practicar el desbridado de la zona interna de la uña por parte de personal cualificado, práctica recomendada incluso en tratamientos orales y en casos de onicomicosis múltiples^{7,53,93}. Se han descrito diversos efectos adversos (7-9%), como eritema y un reducido porcentaje de sensación de quemazón en el lugar de la aplicación, y, en menor proporción, alteraciones de las uñas que desaparecen al cesar el tratamiento^{53,93}. El uso de ciclopiroxolamina no debe superar los 6 meses de duración y se inicia con una aplicación cada 48 h el primer mes de tratamiento, para reducir a 2 semanales en el segundo mes de tratamiento y a una semanal el tercer mes de tratamiento⁷⁸. La ciclopiroxolamina está recomendada por su eficacia en casos no graves de onicomicosis superficial blanca en

la que está afectado el dorso de la placa ungueal y en la onicomicosis subungueal distal lateral moderada⁷. Su utilización reduce el coste del tratamiento en comparación con los tratamientos orales^{47,50}.

Antifúngicos de uso oral

El tratamiento oral (monoterapia o combinada, secuencial o pulsada) está recomendado en aquellos tipos de onicomicosis que presenten una afectación superior al 50% de la lámina ungueal y respecto o no de la matriz ungueal, así como ante la existencia de fracaso terapéutico previo tras la administración convencional antifúngica por vía tópica que, además, puede ser difícil de seguir, y también para onicomicosis múltiples^{34,52,53,74,78,89}. La asociación de antifúngicos no significa de forma obligatoria un aumento del espectro, ya que se utilizan cuando los 2 son activos sobre el microorganismo y buscan potenciar el efecto terapéutico. Se han descrito los tratamientos con itraconazol y terbinafina como los más efectivos por su balance positivo coste/beneficio^{7,56}. La elección del tratamiento oral, por término medio de 9 meses de duración, produce mejores resultados que el tópico, aunque el coste económico es superior⁹⁵. Uno de los puntos críticos es la eliminación por vía hepática y renal de muchos antifúngicos, lo que supone la recomendación de individualizar la selección del antifúngico más adecuado y la posterior supervisión de los parámetros analíticos de estos órganos durante el tratamiento oral⁷. Los valores de seguridad publicados difieren según se trate de tratamientos orales convencionales o pulsados, además del tipo de antifúngico administrado³⁰. La incidencia de efectos adversos en la función renal es del 3,44% para la terbinafina (dosis oral de 250 mg/día); del 1,96 y del 4,21% para el itraconazol (dosis oral de 100 y 200 mg/día respectivamente), y del 1,51% para el fluconazol (50 dosis orales de 50 mg/día)³⁰. En particular, esos datos son algo diferentes en el tratamiento pulsado o intermitente (el 2,09% para la terbinafina; el 2,58% para el itraconazol, y del 1,98 al 5,76% para el fluconazol), lo que evidencia la influencia del cambio de dosis en los distintos casos (150 mg/semana y 300-400 mg/semana, respectivamente)⁴⁹. Existen datos que avalan la mejora aportada por los tratamientos combinados (tópicos-orales) sobre las monoterapias, ya sea de tipo continuado o intermitente, mientras que los datos analizados de otros trabajos no presentan diferencias significativas entre ambos tratamientos^{5,6,62}. De cualquier modo, el empleo de tratamientos basados en la combinación de antifúngicos puede incrementar el espectro antifúngico, al utilizar moléculas con sinergia y mecanismos de acción diferentes, como es el caso de la demostrada para las parejas posaconazol-terbinafina, anfotericina B-caspofungina y posaconazol-caspofungina, entre otras³².

Griseofulvina. Su mecanismo de acción, basado en la alteración de la síntesis de la pared celular del hongo, al que se añaden interferencias en la estructura y función de los microtúbulos, explica el efecto inhibitorio producido en la mitosis de células en fase reproductiva¹⁴. Posee una actividad fungistática y sólo es activa sobre hongos dermatofitos⁶⁶⁻⁶⁸. La griseofulvina se acumula preferentemente en células precursoras de queratina, en donde queda fijada, y aumenta la resistencia de esta proteína al ataque de los hongos queratinolíticos, pero no alcanza de forma satisfactoria la zona infectada de la uña, aunque sí llega a formar una barrera fungistática que evita el avance del hongo patógeno, al menos cuando se ha ensayado de forma tópica^{53,85}. Este antifúngico no produce directamente la muerte celular, por lo que deja la responsabilidad de la eliminación total del patógeno al sistema inmunológico del paciente. Esta droga requiere la administración por vía sistémica cada 6 h, a pesar de que la vida media es de 24-30 h a causa de su absorción. Por esto, son necesarios tratamientos de

6–9 meses para las uñas de las manos y de 12–18 meses para las uñas de los pies^{33,66,85}. El amplio abanico de efectos secundarios y elevada toxicidad, la baja tasa de cumplimiento del tratamiento y el fracaso terapéutico observado y de recurrencia cercano al 50% son motivos por los que su uso es reducido en el tratamiento de las onicomicosis^{33,53,66,68,69,78}.

Antifúngicos azólicos

Ketoconazol. El ketoconazol fue el primer antifúngico imidazólico utilizado por vía oral, pero son numerosos los efectos secundarios que presenta, tanto como las interacciones con otros fármacos y su absorción, por lo que la irrupción de nuevas moléculas antifúngicas relegó al ketoconazol a un uso prácticamente como agente tópico^{33,53}.

Fluconazol. El fluconazol es un antifúngico de tipo triazólico de uso oral capaz de penetrar en las uñas a través del lecho ungueal y de la matriz con el que se alcanzan concentraciones elevadas que se mantienen durante varios meses⁷⁸. Empleado por vía oral, se siguen pautas de tratamiento de 300–450 mg/semana, a pesar de las bajas tasas de curación obtenidas en comparación con otros antifúngicos que oscilan entre el 12–37% en tratamientos de 6 y 12 semanas (para las uñas de las manos y de los pies, respectivamente). Se han descrito porcentajes del 21–32% de curación tras 48 semanas de tratamiento con dosis orales de fluconazol de 150 mg/12 semanas y 150 mg/25 semanas con un 56 y un 39% de fallos terapéuticos, respectivamente³³. En este caso, las pautas de tratamiento intermitentes se realizan con dosis de 150–300 mg semanales durante 3 meses para las uñas de las manos y durante 6 meses en las uñas de los pies^{53,78}. La actividad in vitro de esta sustancia es reducida frente a hongos dermatofitos en comparación con la obtenida frente a levaduras del género *Candida*, y a su vez, es reducida de forma comparativa con otras sustancias; presenta, además, interacciones con otros fármacos^{10,31}. Se han descrito problemas de resistencia intrínseca y adquirida, en especial entre algunas especies del género *Candida*, y un elevado número de hongos dermatofitos^{10,26,31}. El fluconazol se absorbe de forma rápida tras su administración y la disponibilidad para las células es elevada, por tener una baja tasa de unión a proteínas plasmáticas, hecho que permite alcanzar grandes concentraciones cutáneas o ungueales. La acumulación en el estrato córneo de la piel y su baja eliminación permiten la administración de dosis elevadas y más espaciadas (intermitentes). Los efectos adversos son más reducidos y las interacciones prácticamente se reducen a la rifampicina, las sulfonilureas, la warfarina, la fenitoína y la teofilina¹⁰⁹.

Itraconazol. La efectividad del itraconazol es, sin duda, superior a la del fluconazol, en tanto no aparezcan otras sustancias como voriconazol, posaconazol o ravuconazol que, al estar disponibles para uso clínico, aún no se destinan al tratamiento de micosis superficiales, a pesar de tener una actividad in vitro superior^{19,33,39,66}. El itraconazol aporta tasas de curación superiores al fluconazol, con pautas de tratamiento que permiten asegurar una mayor fidelidad por parte del paciente al tratamiento^{52,53,54}. Los rangos de curación micológica descritos en formas distales de onicomicosis oscilan entre el 65–88%^{33,66,79}. Una de las razones es la buena capacidad de penetración en la uña y la posibilidad de alcanzar concentraciones inhibitorias efectivas en las zonas distales de ésta⁶⁸. Esas concentraciones se mantienen de forma eficaz durante varios meses pero se eliminan del plasma al cesar el tratamiento^{33,54,68,77,78}. Se trata de una molécula que se fija muy bien a la queratina y alcanza niveles elevados en la mucosa, la piel y las uñas; estos niveles se mantienen durante al menos 3–4 semanas posteriores al término del tratamiento^{52,68,78}. El itraconazol se incorpora a la matriz de la uña por difusión desde el lecho

ungueal, en donde forma una barrera fungistática que evita la invasión del hongo. Este hecho ha permitido evaluar la buena efectividad de los tratamientos intermitentes en forma de pulsos (administración de 200 mg/12 h durante una semana por mes, seguido de 3 semanas sin tratamiento, durante 2 meses para las uñas de las manos y durante 3 meses para las uñas de los pies)^{53,64,68,78,79}. Paradójicamente, estos tratamientos no siempre gozan de aceptación por parte del paciente¹⁰³. Los efectos adversos del itraconazol se producen debido a su mecanismo de acción, que no es capaz de discriminar entre su diana de acción (enzimas dependientes del citocromo P-450), presente tanto en el hongo como en la célula de mamífero, y la interacción con otros fármacos^{66,78}. Entre los efectos secundarios se han descritos náuseas, dolor abdominal, dispepsia y cefaleas, pero no importantes y en todo caso reversibles⁶⁶, hasta la descripción de 2 casos de contracciones ventriculares prematuras en adultos asociados al tratamiento oral de la onicomicosis⁸¹. Tiene interacción con la fenitoína, los antiglucosaminos orales, anticoagulantes cumarínicos, la digoxina, la terfenadina, el astemizol y la ciclosporina, entre otros⁷⁶. Este tipo de acciones origina graves efectos secundarios⁶⁶. Se desaconseja su uso durante el embarazo⁶⁶.

El itraconazol tiene un amplio espectro de acción y una moderada actividad frente a hongos dermatofitos en comparación con otras sustancias³⁹. Su administración por vía oral está recomendada en casos de dermatofitosis extensas y algunas onicomicosis que llegan a cronificarse^{5,52,53}. La asociación de itraconazol con ciclodextrina para su administración por vía oral en forma de suspensión/solución jarabe mejora diversos parámetros farmacológicos del antifúngico, como su absorción, su biodisponibilidad y su vida media, mientras que disminuye la interacción con otros fármacos⁵².

Nuevos derivados triazólicos. Las nuevas moléculas triazólicas, entre las que destacan el voriconazol, el posaconazol, el isavuconazol, el albaconazol o el ravuconazol, tampoco tienen entre sus indicaciones preferentes el tratamiento de las dermatofitosis y, concretamente, onicomicosis, a pesar de que tienen una elevada actividad antifúngica in vitro frente a hongos dermatofitos^{1,24–27,39,44,53,65,71,84,88,91,107}. Con la aparición de estos antifúngicos de actividad superior, otros como el itraconazol y el fluconazol han pasado a la categoría de «clásicos» en el tratamiento de estas infecciones.

Alilaminas

Terbinafina. Es el antifúngico de elección ante hongos dermatofitos y en las onicomicosis que afectan a las uñas de los pies⁴⁰. Los valores de las concentraciones obtenidas en la uña superan los valores de la actividad antifúngica frente a hongos dermatofitos^{52,71,90}. Las tasas de curación obtenidas con terbinafina están situadas entre el 44–75% y el 79,3% con dosis de 250 mg/día durante 12–16 semanas para las uñas de los pies y durante 6 semanas para las uñas de las manos^{33,53,56,64}. Un rasgo característico de la terbinafina es la buena capacidad de penetración y el poder alcanzar concentraciones inhibitorias fungicidas efectivas en zonas distales de la uña, que se mantienen durante varios meses, pero que se eliminan del plasma al cesar el tratamiento⁶⁶. Las pautas de tratamiento van desde los 250 mg/día durante 4 meses y los 100–200 mg durante 6 semanas, en administración oral, para las uñas infectadas en las manos y durante 12–20 semanas para las uñas de los pies^{66,78,79}. También se han descrito pautas pulsadas de 250 mg/12 h administrados durante una semana/mes con 2–4 pulsos con porcentajes de curación del 79–87%^{62,78,79,89}. El mecanismo de acción de este antifúngico no interfiere con enzimas dependientes del citocromo P-450 en las células de los mamíferos; por lo tanto, los efectos adversos de la utilización oral de terbinafina descritos

Tabla 1
Comparación de los resultados obtenidos en diferentes tratamientos combinados

Combinación	Micosis	Resultados	Referencia
Amorolfina al 5% (24 semanas)+itraconazol oral (12 semanas)	—	Curación clínica y micológica: 94% a las 24 semanas	78
Amorolfina al 5% (24 semanas)+itraconazol 200 mg/día en 6/12 semanas	Onicomycosis (uñas de los pies con afectación de la matriz)	Curación global a 24 semanas: 83,7% (grupo tratamiento 6 semanas), 93,9% (grupo 12 semanas)	73
Amorolfina tópica al 5%+terbinafina (250 mg/12 h, 7 días/mes, 4 meses), pulsada	Onicomycosis (uñas de los pies y de las manos)	Curación clínica: 73,91%. Curación micológica dermatofitos: 85,7%. Curación micológica levaduras: 50%	63
Ciclopiroxolamina tópica al 8%+terbinafina (250 mg/12 h, 7 días/mes, 4 meses), pulsada	Onicomycosis (uñas de los pies y de las manos)	Curación clínica: 82,6%. Curación micológica: 88,9%. Curación micológica levaduras: 100%	4
Amorolfina tópica (15 meses, aplicación diaria)+terbinafina (6-12 meses)	Onicomycosis (uñas de los pies)	Curación clínica y curación micológica a los 18 meses: 44%. Curación clínica y curación micológica a los 6 y 12 meses: 73%	4
Amorolfina al 5% tópica laca+terbinafina	Onicomycosis por dermatofitos con afectación de la matriz ungueal	72,3% a los 18 meses	55,72
Bifonazol al 1%+urea al 40% tópico+griseofulvina oral (500 mg/día) 6 meses	Onicomycosis (uñas de los pies)	Curación completa: 45,4%. Curación parcial: 27,3%. Fracaso: 27,3%	92

con mayor frecuencia son alteraciones cutáneas, alteraciones del gusto y molestias gastrointestinales leves, aunque se han informado otras de mayor entidad, como disfunción hepática, por lo que no está indicado en pacientes con enfermedad hepática^{29,53,78,106}. Por otro lado, tiene menos interacciones con otros fármacos que itraconazol^{53,66,78}. Es posible encontrar niveles de terbinafina administrada por vía oral en uñas de 0,2 µg/g de uña a los 90 días de finalizar el tratamiento³⁹. Se han realizado ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento pulsado con terbinafina, combinado con tratamientos tópicos con amorolfina al 5% y ciclopiroxolamina al 8%, sin que se aporten mejoras significativas con la combinación⁶². En el grupo de pacientes geriátricos, la efectividad de la terbinafina mejora con el desbridado de la uña como, en general, en pacientes con tratamientos orales, en especial cuando existe dermatofitoma^{53,79}.

Tratamiento combinado. La combinación de antifúngicos (tratamiento combinado) ha producido avances en el tratamiento de estas micosis, especialmente en las graves o múltiples^{5,6,37,53,54,59,62,63}. Se han descrito asociaciones (tabla 1) de terbinafina e itraconazol oral administrados de forma no consecutiva^{58,78}; tioconazol al 28% en administración tópica y griseofulvina oral⁷⁸; isoconazol tópico al 1% e itraconazol o griseofulvina orales; amorolfina al 1% laca y terbinafina o itraconazol orales^{4,78}; amorolfina al 5% laca o ciclopiroxolamina al 8% y terbinafina oral^{4,56,63,72,78}; ciclopiroxolamina y terbinafina⁵⁶; amorolfina laca e itraconazol oral o terbinafina oral⁷²; amorolfina y griseofulvina⁸²; itraconazol y amorolfina⁷³; bifonazol-40% urea-griseofulvina⁹². Algunas de estas combinaciones desarrollan efectos sobre estructuras de resistencia de hongos dermatofitos de la queratina de las uñas, pero todos los casos aportan evidentes mejoras en la curación con respecto al tratamiento oral convencional con un solo antifúngico^{50,54,90}. El tratamiento combinado puede administrarse de forma secuencial o también paralela^{82,78}. Esta cuestión aun será más crítica al producirse la incorporación de los nuevos triazoles, aunque no siempre la combinación supone un peor balance económico que la monoterapia, como es el caso de amorolfina tópica+terbinafina o itraconazol oral^{63,64,72,86}.

Conclusiones

A pesar de que la investigación sobre antifúngicos ha fructificado en la aparición de nuevas sustancias para el tratamiento, los actualmente disponibles están lejos de ser efectivos totalmente, por lo que es imprescindible continuar la

investigación sobre nuevos fármacos, nuevas formulaciones y nuevas combinaciones, en especial aquellos con una mayor capacidad de penetración en la uña^{18,25,33,89}. Ninguno de los esquemas de tratamiento existentes se ha mostrado altamente eficaz para el tratamiento de las onicomycosis, por lo que aún las tasas de curación están muy lejos de llegar al 100% y situar el coste económico del tratamiento de las infecciones producidas por hongos en las uñas en niveles reducidos^{5,25,33,52,63,64}. Son especialmente innovadoras las alternativas a los tratamientos convencionales basadas en sistemas de liberación sostenida de antifúngicos, así como también la utilización de microabrasiones y la utilización del láser.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aguilar C, Pujol I, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of *Scopulariopsis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1520-2.
- Armijo M, editor. *Dermatosis por hongos*. Madrid: Editorial Médica Internacional SA; 1989.
- Bada Ainsa JL. Tratamiento farmacológico de las micosis. En: Torres-Rodríguez JM, editor. *Micosis que afectan piel y mucosas*. Barcelona: Doyma; 1989. p. 137-63.
- Baran R. Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafina, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2001;145:15-9.
- Baran R, Gupta AK, Piérard GE. Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:609-24.
- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: An overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:21-9.
- Baran R, Hay RJ, Garduno JL. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: Part I. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:72-81.
- Baran R, Richert B. The management of onychomycosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:1260-71.
- Barak O, Loo DS. AN-2690, a novel antifungal for the topical treatment of onychomycosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007;8:662-8.
- Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics. *Curr Clin Pharmacol*. 2007;2:37-58.
- Bentley-Phillips B. The treatment of onychomycosis with miconazole tincture. *S Afr Med J*. 1982;62:57-8.
- Bonifaz A, Ibarra G. Onychomycosis in children: Treatment with bifonazole-urea. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:310-4.
- Bonifaz A, Saúl A. Comparative study between terbinafina 1% emulsion-gel versus ketoconazole 2% cream in tinea cruris and tinea corporis. *Eur J Dermatol*. 2000;10:107-9.
- Borgers M. Ultrastructural correlates of antimycotic treatment. En: McGinnis MR, editor. *Current topics in medical Mycology*. New York: Springer Verlag; 1989. p. 1-39.

15. Braga PC, Piatti G, Conti E, Vignali F. Effects of subinhibitory concentrations of ciclopirox in the adherence of *Candida albicans* to human bucal and vaginal cells. *Arzn Forch*. 1992;42:1368–71.
16. Campbell AW, Anyanwu EC, Morad M. Evaluation of the drug treatment and persistence of onychomycosis. *Scientific World Journal*. 2004;4:760–777.
17. Carrillo-Muñoz AJ. Etiología de las dermatomicosis ungueales. *Actualidad Dermatológica*. 2004;43:564–74.
18. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol*. 2001;18:4–7.
19. Carrillo-Muñoz AJ, Cárdenes DC, Carrillo-Orive B, Rodríguez V, Del Valle O, Casals J, et al. Actividad antifúngica de voriconazol frente a hongos dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis* determinada por el método de difusión en agar NeoSensitabs. *Rev Iberoam Micol*. 2005;22:110–3.
20. Carrillo-Muñoz AJ, Fernández-Torres B, Cárdenes DC, Guarro J. In vitro activity of sertaconazole against dermatophyte moulds isolates with reduced fluconazole susceptibility. *Chemother*. 2003;49:248–51.
21. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Cárdenes D, Hernández-Molina JM, Eraso E, Quindós G, et al. Terbinafine susceptibility patterns for onychomycosis-causative dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:540–3.
22. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Mecanismos de acción de antifúngicos en levaduras. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:130–9.
23. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Sertaconazole: Updated review of a topical antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:333–42.
24. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Guarro J, Quindós G, Guardia C, Del Valle O, et al. In vitro activity of voriconazole against dermatophytes, *Scopulariopsis brevicaulis* and other opportunistic fungi as agents of onychomycosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:157–61.
25. Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. *Rev Esp Quimioter*. 1999;12:181–204.
26. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, López-Ribot JL. Current developments in antifungal agents: Present and future. *Curr Med Chem Anti-Infect Agents*. 2004;3:297–323.
27. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, Ruesga M, Alonso R, del Valle O, et al. Comparative in vitro antifungal activity of amphotericin B lipid complex, amphotericin B and fluconazole. *Chemother*. 2000;46:235–44.
28. Carrillo-Muñoz AJ, Tur C, Estivill D, Torres JM, Estivill D. In vitro antifungal activity of sertaconazole and bifonazole against dermatophytes. *J Mycol Med*. 1995;5:235–8.
29. Chambers WM, Millar A, Jain S, Burroughs AK. Terbinafine-induced hepatic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1115–8.
30. Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: A meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:791–8.
31. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust*. 2007;187:404–9.
32. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Buitrago MJ, Mellado E, García-Effron G, Rodríguez-Tudela JL. In vitro activities of 10 combinations of antifungal agents against the multiresistant pathogen *Scopulariopsis brevicaulis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2248–50.
33. Del Palacio A, Garau M, Cuétara MS. Tratamiento actual de las dermatofitosis. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:69–71.
34. Dupont B. Use of topical antifungal agents. *Therap*. 2006;61:251–4.
35. Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:19–26.
36. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal susceptibility methods and clinical applications of antifungal resistance. *J Mycol*. 2000;38:293–304.
37. Evans EG. Drug synergies and the potential for combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149:11–3.
38. Faergemann J, Zehender H, Denouël J, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once per day for four weeks. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:305–9.
39. Fernández-Torres B, Carrillo-Muñoz AJ, Martín E, Del Palacio A, Moore MB, Valverde A, et al. In vitro of ten antifungal drugs against 508 strains of dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2524–2528.
40. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: Current and future treatment options. *Dermatol Ther*. 2007;20:31–46.
41. Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. New insights into the effect of amorolfine nail lacquer. *Mycoses*. 2005;48:91–4.
42. Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev*. 1988;1:187–217.
43. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, Linares M, Mira J, Calap J. Onicomicosis causadas por hongos no dermatofitos en Cádiz. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2000;18:319–24.
44. Ghannoum M, Isham N, Sheehan D. Voriconazole susceptibilities of dermatophyte isolates obtained from a worldwide tinea capitis clinical trial. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2579–80.
45. Ghannoum MA, Long L, Pfister WR. Determination of the efficacy of terbinafine hydrochloride nail solution in the topical treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Mycoses*. 2009;52:35–43.
46. Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;157:364–8.
47. Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:S81–95.
48. Gupta AK. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8%. *Skin Therapy Lett*. 2000;6:1–5.
49. Gupta AK. Treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the United States. A pharmacoeconomic analysis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92:272–86.
50. Gupta AK. Ciclopirox nail lacquer: A brush with onychomycosis. *Cutis*. 2001;68:13–6.
51. Gupta AK, Baran R. Ciclopirox nail lacquer solution 8% in the 21st century. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:S96–102.
52. Gupta AK, Carney PS, Jegasothy SM, Turner JE, Werschler WP, Epstein B. Onychomycosis: Management and treatment. *Cutis*. 2004;74:16–25.
53. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathol*. 2008;166:353–67.
54. Gupta AK, Lynch LE. Management of onychomycosis: Examining the role of monotherapy and dual, triple, or quadruple therapies. *Cutis*. 2004;74:5–9.
55. Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, Nicol KA, Chow M, Chaudhry MM. Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:225–37.
56. Gupta AK, Lynde CW, Barber K. Pharmacoeconomic assessment of ciclopirox topical solution, 8%, oral terbinafine, and oral itraconazole for onychomycosis. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:S54–62.
57. Gupta AK, Malkin KF. Ciclopirox nail lacquer and podiatric practice. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2000;90:502–7.
58. Gupta AK, Ryder JE. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003;21:499–505.
59. Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003;21:481–9.
60. Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: A review of the evidence. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:302–8.
61. Gupta AK, Ryder JE, Skinner AR. Treatment of onychomycosis: Pros and cons of antifungal agents. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:25–30.
62. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol*. 2001;145:3–8.
63. Jaiswal A, Sharma RP, Garg AP. An open randomized comparative study to test the efficacy and safety of oral terbinafine pulse as a monotherapy and in combination with topical ciclopirox olamine 8% or topical amorolfine hydrochloride 5% in the treatment of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:393–6.
64. Jansen R, Redekop WK, Rutten FF. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: An análisis of based on results from the L.I.ON. Study. *Lamisil versus itraconazole in onychomycosis*. *Pharmacoecon*. 2001;19:401–10.
65. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In vitro activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mould pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1260–3126.
66. Katz HI. How should managed care treat onychomycosis? *Am J Manag Care*. 1998;4:1471–9.
67. Joish VN, Armstrong EP. Which antifungal agent for onychomycosis? A pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoecon*. 2001;19:983–1002.
68. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis: Epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol*. 2008;26:108–16.
69. Knasmüller S, Parzefall W, Helma C, Kassie F, Ecker S, Schulte-Hermann R. Toxic effects of griseofulvin: Disease models, mechanisms, and risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 1997;27:495–537.
70. Kortring HC, Grundmann-Kollmann M. The hydroxypyridones: A class of antimycotics of its own. *Mycoses*. 1997;40:243–7.
71. Kortring HC, Ollert M, Abeck D. German collaborative dermatophyte drug susceptibility study group. Results of german multicenter study of antimicrobial susceptibilities of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* strains causing tinea unguium. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1206–8.
72. Lambert J. Pharmacoeconomic issues in onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149:19–22.
73. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol*. 2001;145:21–6.
74. Lecha M, Effendy I, Feuillade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options—development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:25–33.
75. Lecha-Carralero V, Martínez-Tomás C. Experience in the treatment of skin mycoses with ciclopiroxolamine. *Med Cutanea Ibero Lat Am*. 1989;17:35–8.
76. Lipp HP. Antifungal agents—clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses*. 2008;51:7–18.
77. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: Drug treatment options. *Drugs Aging*. 2007;24:293–302.
78. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:127–9.
79. Mishra M, Panda P, Tripathy S, Sengupta S, Mishra K. An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:262–266.

80. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5:1267–82.
81. Okamoto J, Fukunami M, Kioka H. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole. *Circ J*. 2007;71:1323–5.
82. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *Dermatol*. 2003;149:15–8.
83. Oliveri S, Cammarata E, Cappello G, Di Prima T, Fallica L, Panizza E. Ciclopiroxolamine: Clinical and microbiological considerations. Preliminary data. *Chimioterapia*. 1986;5:23–5.
84. Perea S, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG. Comparison of in vitro activities of voriconazole and five established antifungal agents against different species of dermatophytes using a broth macrodilution method. *J Clin Microbiol*. 2001;39:385–8.
85. Ritschel WA, Hussain AS. In vitro skin penetration of griseofulvin in rat and human skin from an ointment dosage form. *Arzneim Forsch*. 1988;38:1630–2.
86. Ryder NS. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. *Mycoses*. 1999;42:115–9.
87. Sánchez-Schmidt JM, Giménez-Jovani S, Peyrí-Rey J. Study on patient satisfaction with the treatment of mycosis on the extremities with terbinafine (SETTA). *Act Dermosifiliogr*. 2005;96:2852–90.
88. Scheinfeld N. A review of the new antifungals: Posaconazole, micafungin, and anidulafungin. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:1249–51.
89. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Dermatol*. 2003;149:5–9.
90. Seebacher C. Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management of onychomycosis. *Mycoses*. 2003;46:506–10.
91. Serrano-Martino MC, Chávez-Caballero M, Valverde-Conde A, Claro RM, Pemán J, Martín-Mazuelos E. In vitro activity of voriconazole and three other antifungal agents against dermatophytes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:484–7.
92. Shemer A, Bergman R, Cohen A, Friedman-Birnbaum R. Treatment of onychomycosis using 40% urea with 1% bifonazole. *Harefuah*. 1992;122:159–60.
93. Sidou F, Soto P. A randomized comparison of nail surface remanence of three nail lacquers, containing amorolfine 5%, ciclopirox 8% or tioconazole 28%, in healthy volunteers. *Int J Tissue React*. 2004;26:17–24.
94. Sobue S, Sekiguchi K, Nabeshima T. Intracutaneous distributions of fluconazole, itraconazole, and griseofulvin in Guinea pigs and binding to human stratum corneum. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:216–23.
95. Stier DM, Henke C, Schein J, Doyle J, Schonfeld WH, Broering J. Cost of treatment for onychomycosis. Data from a 9-month observational study. *Pharmacoecon*. 2001;19:267–79.
96. Stubb S, Heikkilä H, Reitamo S, Förström L. Contact allergy to tioconazole. *Contact allergy to tioconazole. Contact Dermatitis*. 1992;26:155–158.
97. Susilo R, Korting HC, Greb W, Strauss UP. Nail penetration of sertaconazole with a sertaconazole-containing nail patch formulation. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:259–62.
98. Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis in Denmark: Prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses*. 2004;47:131–5.
99. 't Jong GW, Stricker BH, Sturkenboom MC. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. *BMJ*. 2004;328:931.
100. Tatsumi Y, Yokoo M, Senda H, Kakehi K. Therapeutic efficacy of topically applied KP-103 against experimental tinea unguium in guinea pigs in comparison with amorolfine and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3797–801.
101. Torres JM. Ciclopiroxolamina. Un nuevo antifúngico tópico, uso terapéutico. *Drugs Today*. 1989;25:1–17.
102. Trey SM, Wicks DA, Mididoddi PK, Repka MA. Delivery of itraconazole from extruded HPC films. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33:727–35.
103. Warshaw EM, Bowman T, Bodman MA, Kim JJ, Silva S, Mathias SD. Satisfaction with onychomycosis treatment. Pulse versus continuous dosing. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2003;93:373–9.
104. Tsuboi R, Unno K, Komatsuzaki H, Ogawa H, Kasai T, Oka K, et al. Topical treatment of onychomycosis by occlusive dressing using bifonazole cream containing 40% urea. *Nipp Ishinkin Gakkai Zasshi*. 1998;39:11–16.
105. Warshaw EM, St Clair KR. Prevention of onychomycosis reinfection for patients with complete cure of all 10 toenails: Results of a double-blind, placebo-controlled, pilot study of prophylactic miconazole powder 2%. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:717–20.
106. Wilcock M, Hartley J, Gould D. Inappropriate use of oral terbinafine in family practice. *Pharm World Sci*. 2003;25:25–6.
107. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberleiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses*. 1998;41:309–19.
108. Yang D, Michel L, Chaumont JP, Millet-Clerc J. Use of caryophyllene oxide as an antifungal agent in an in vitro experimental model of onychomycosis. *Mycopathol*. 1999;148:79–82.
109. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:198–210.