



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
CENTRO UNIVERSITARIO DE PLASENCIA



CURSO 2015/2016
CONVOCATORIA DE JULIO

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
LA ONICOMICOSIS EN PODOLOGÍA**

Trabajo presentado para optar al Título Oficial de
GRADO EN PODOLOGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

POR
BEATRIZ OÑATE MÉNDEZ

TUTELADO POR
PEDRO DORADO HERNÁNDEZ

PLASENCIA, JULIO DE 2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero darle las gracias a mi tutor Pedro Dorado por su tiempo y su dedicación a este trabajo, por su paciencia, sus ánimos y su disposición siempre positiva ante cualquier duda o problema.

A mi amiga Bea por su ayuda y sus críticas constructivas y a todas esas personas que me habéis prestado una poquito de vuestro tiempo contribuyendo a que este TFG salga adelante.

A mi familia, por ser el pilar fundamental de mi vida y mi refugio. A mis padres por todo lo que se han sacrificado siempre porque sea feliz.

A Juan, mi novio, que me hace la vida mucho más fácil y bonita.

A todos los que a lo largo de estos cuatro años me habéis contagiado vuestra pasión por esta profesión; muchas gracias. Ha sido un placer.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1. ANATOMÍA DE LA UÑA.....	10
2. PATOLOGÍAS UNGUEALES.....	11
2.1. Onicosis.....	11
2.2. Paroniquia.....	12
2.3. Psoriasis.....	12
2.4. Onicomiosis.....	12
3. ONICOMICOSIS PODOLÓGICA.....	12
3.1. Etiología.....	13
3.2. Epidemiología.....	13
3.3. Factores de riesgo.....	15
3.3.1. Deporte.....	15
3.3.2. Diabetes.....	15
3.3.3. Sexo masculino y edad.....	16
3.3.4. Genética.....	16
3.3.5. Inmunodepresión.....	17
3.4. Clasificación.....	17
3.4.1. Según el agente causal.....	18
3.4.2. Según su forma clínica.....	20
3.5. Métodos de diagnóstico.....	22
3.5.1. Microscopia y cultivo.....	22
3.5.2. Diagnóstico molecular.....	23
3.5.3. Histología.....	23
4. TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS PODOLÓGICA.....	23
4.1. Fármacos tópicos.....	25
4.1.1. Alilaminas.....	26
4.1.2. Morfolinas.....	26
4.1.3. Hidroxipiridonas.....	27
4.1.4. Azoles.....	27
4.1.5. Benzoxaboroles.....	28
4.2. Fármacos sistémicos.....	29
4.2.1. Griseofulvina.....	29
4.2.2. Azoles.....	30
4.2.3. Alilaminas.....	33
4.2.4. Triazoles 2ª generación.....	34
4.3. Tratamiento no farmacológico.....	35
4.3.1. Desbridamiento y/o avulsión ungueal.....	35
4.3.2. Láser.....	36
4.4. Tratamiento profiláctico.....	37
II. OBJETIVOS.....	38
1. OBJETIVO GENERAL.....	38
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
III. FUENTES DOCUMENTALES.....	39

ÍNDICE GENERAL

1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	39
2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	39
IV. RESULTADOS/ DISCUSIÓN.....	41
V. CONCLUSIONES.....	66
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	67

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

T. *mentagrophytes*. Trichophyton *mentagrophytes*.

T. *rubrum*. Trichophyton *rubrum*.

VIH. Virus de inmunodeficiencia humana.

E. *floccosum*. Epidermophyton *floccosum*.

Fusarium. *spp.* Fusarium *especies*.

Scytalidium. *spp.* Scytalidium *especies*.

Aspergillus. *spp.* Aspergillus *especies*.

T. *interdigitale*. Trichophyton *interdigitale*.

Acremonium. *spp.* Acremonium *especies*.

T. *soudanense*. Trichophyton *soudanense*.

T. *violaceum*. Trichophyton *violaceum*.

KOH. Hidróxido de potasio.

MG. Miligramos.

S. *brevicaulis*. Scopulariopsis *brevicaulis*.

Ref. Referencia.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las onicomicosis según su agente causal o su forma clínica.18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos orales en el tratamiento de la onicomicosis podológica.	50
Tabla 2. Fármacos tópicos y terapia combinada en el tratamiento de la onicomicosis podológica.	63

RESUMEN

Actualmente la onicomicosis continua siendo un reto terapéutico. Por su elevada tasa de incidencia en la población, así como por su alto número de fracasos terapéuticos, requiere de un correcto tratamiento farmacológico que consiga la curación clínica y micológica del paciente y que evite las recidivas en la medida de lo posible.

Con el fin de hallar el fármaco más efectivo, se ha realizado una revisión de la literatura de la terapia farmacológica utilizada en el tratamiento de la onicomicosis en podología en las bases de datos de Pubmed, Elsevier, Cochrane Library y Dialnet.

Existen en la literatura numerosos estudios que evalúan la eficacia y seguridad de los fármacos utilizados para tratar la onicomicosis en las uñas de los pies.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los antimicóticos orales y dentro de estos los azoles, parecen ser la opción más efectiva para tratar la onicomicosis en las uñas de los pies, junto a la terapia combinada de antimicóticos orales y tópicos.

Por supuesto, es muy importante la valoración individual de cada paciente para encontrar la farmacoterapia ideal en cada caso, que produzca la mayor tasa de curación posible, con unos efectos adversos tolerables y una mínima tasa de recurrencia de la enfermedad.

Palabras Clave: Onicomicosis, fracaso terapéutico, tratamiento farmacológico, podología, lámina ungueal, eficacia.

ABSTRACT

Nowadays onychomycosis continues to be a therapeutic challenge. By its high rate of incidence in the population and high number of therapeutics failures, requires a proper drug treatment, that achieves healing clinic and mycological of patient and avoid possible relapses.

In order to find the most effective drug it has been a review of therapy drug used in the treatment of onychomycosis in podiatry literature, using databases such as Pubmed, Elsevier, Cochrane Library and Dialnet.

There are a large number of evidences in the literature about efficacy and safety of drugs used in the treatment of onychomycosis in toenails.

According to the results, oral therapy, azoles mainly, seems to be the most effective option to treat toenail onychomycosis, along with combined oral and topic drug therapy. The clinical evaluation is important to individualize the drug therapy with the aim of producing few effect adverse and a low onychomycosis recurrence rates.

Key words: Onychomycosis, therapeutic failure, pharmacological treatment, podiatry, nail plate, efficacy.

I. INTRODUCCIÓN

1. ANATOMIA DE LA UÑA

El **aparato ungueal** humano comprende la lámina ungueal y 4 epitelios especializados: el pliegue ungueal proximal, la matriz ungueal, el lecho ungueal y el hiponiquio.¹

La **uña** está formada por 25 capas de células de queratina estructuradas en tres láminas: dorsal, intermedia y ventral. Estas capas varían en grosor en un ratio de 3:5:2, también varían en la cantidad de contenido de queratina y lípidos ; las láminas dorsal y ventral son más delgadas y se componen de un tipo de queratina más dura del tipo de la piel con algunos lípidos (la ventral contiene más lípidos que la dorsal) mientras que la capa intermedia es más gruesa y está compuesta principalmente de una queratina del tipo del cabello, más flexible con pocos lípidos.²

La **lámina ungueal**, tiene un grosor de entre 0,5-1mm y crece distalmente desde la matriz unos 2-3 mm por mes.³

El agua es el principal plastificante de la lámina ungueal. Esta, contiene agua dependiendo de su humedad relativa; en condiciones normales contiene de un 10% a un 25% de agua. En este sentido la lámina ungueal contrasta con el estrato córneo, que puede contener varias veces su peso seco en agua. El contenido en lípidos de la lámina ungueal oscila entre 0,1% al 1%. Este es un segundo contraste con el estrato corneo, siendo aquí el contenido en lípidos de alrededor de un 10 %.³

El lecho ungueal está formado por un fino epitelio que en condiciones fisiológicas tiene sólo 2 o 3 capas gruesas de estrato no granuloso.⁴

La matriz y la base de la uña están compuestas por epitelio papiliforme germinativo con estrato no granuloso.⁴

Las uñas sirven para muchas funciones, estas incluyen protección, tacto, sensibilidad táctil y valor estético. El estado de nuestras uñas también tiene impacto en la imagen corporal y cualquier anomalía en ellas puede afectar significativamente a la autoestima.⁵

La lámina dorsal es la gran barrera para la penetración de los fármacos en la lámina ungueal. Una estrategia utilizada para aumentar la penetrabilidad del antifúngico es desgastar la superficie de la uña, lo que elimina la parte dorsal de la lámina ungueal y reduce su espesor.²

La lámina ungueal excluye especialmente las sustancias lipofílicas o restringe su penetración y permeabilidad.¹

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 onicosis, mientras que los tópicos difícilmente difunden hasta las capas más profundas de la uña.⁶

La permeabilidad de la uña decrece cuando el peso de la molécula se incrementa.³

La hidratación incrementa la porosidad de la lámina ungueal y facilita la difusión a través de ella.³

La afinidad de los fármacos por la queratina afecta no solo a la permeabilidad de la uña sino también a su actividad. Los antimicóticos vinculados a la queratina reducen la actividad antifúngica, por lo que una concentración mayor del fármaco es requerida para mantener su actividad.³

2. PATOLOGIAS UNGUEALES

Muchas alteraciones ungueales pueden parecerse clínicamente a la onicomycosis, por ello es importante establecer el diagnóstico definitivo para evitar costes innecesarios o complicaciones del tratamiento.⁷

2.1. Onicosis

La onicosis es la separación de la lámina ungueal de la capa de el lecho ungueal, causada por una interrupción de la banda onicocorneal.⁸

Generalmente empieza en el margen libre distal de la lámina ungueal y progresa proximalmente. Con menos frecuencia se da al revés.⁸

Puede ser idiopática, traumática o secundaria a otras alteraciones del lecho ungueal.⁸

La onicosis raramente se asocia con inflamación, y el área onicolítica está normalmente blanca y lisa debido a la presencia de aire debajo de la lámina ungueal separada.⁸

Los hongos son solo colonizadores secundarios; el tratamiento con antifúngicos sistémicos no mejora la onicosis, solo cura la sobreinfección.⁸

2.2. Paroniquia

La paroniquia es una alteración inflamatoria que afecta a los pliegues ungueales proximal y lateral.⁸

Un trauma menor (mecánico o químico) normalmente estropea la cutícula, que es la barrera física entre la lámina y el pliegue ungueal, permitiendo la entrada de organismos infecciosos, alérgenos o irritantes que causan una reacción de tipo inflamatoria que daña la queratinización del pliegue de la uña, impidiendo la formación de una nueva cutícula y manteniendo esta condición en el tiempo.⁸

La paroniquia puede presentarse de dos formas: aguda y crónica.⁸

2.3. Psoriasis

Los cambios en la uña se dan en más del 50% de los pacientes con psoriasis y pueden ser la única manifestación de esta enfermedad.⁸

Normalmente son varias uñas las afectadas.⁸

Dependiendo del área anatómica afectada la enfermedad se presenta con diferentes signos: punteado irregular, cadena superficial y engrosamiento de la lámina ungueal en la psoriasis de la matriz ungueal, y manchas asalmonadas, onicolisis con hemorragias por bordes astillados eritematosos e hiperqueratosis subungueal por psoriasis del lecho ungueal. Todos estos signos pueden presentarse juntos en un mismo paciente y en una misma uña.⁸

2.4. Onicomicosis

El término *tinea unguium* es usado para describir la infección por dermatofitos de las uñas de pies y manos. Onicomicosis es un término menos específico usado para describir la enfermedad fúngica de las uñas.⁹

Al principio, la infección fúngica de las uñas es asintomática y el único problema que afecta a los pacientes es cosmético. Más tarde cuando la enfermedad progresa, la lámina ungueal empieza a deformarse, lo que puede llevar a molestias al estar de pie prolongadamente y al caminar, cuando la enfermedad afecta a las uñas de los pies.¹⁰

3. ONICOMICOSIS PODOLÓGICA

La onicomicosis es la enfermedad ungueal más común abarcando hasta el 50% de las alteraciones de las uñas en algunos estudios.¹¹

Aunque no es una enfermedad grave, puede asociarse con descontento y baja

autoestima y puede predisponer para otras infecciones de los tejidos blandos, particularmente la celulitis.¹¹

Las consecuencias de la enfermedad también incluyen dolor y disconformidad, contagio a otras uñas y a otros miembros de la familia.⁷

Cuando se compara con otras infecciones fúngicas de la piel, es la más frecuente y la más difícil de tratar.¹²

La remisión espontánea es rara y las infecciones recurrentes comunes.⁵

El tratamiento para la onicomicosis se recomienda para eliminar cualquier complicación médica y para mejorar la calidad de vida del paciente.¹³

3.1. Etiología

La onicomicosis está causada por dermatofitos, levaduras y hongos no dermatofitos. Los dermatofitos son el mayor agente causal en climas templados y representan el 90% de las infecciones de las uñas en los pies. *Trichophyton rubrum* es el dermatofito causal más común y es el responsable de la mayoría de casos de infección de las uñas de los pies, seguido de *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*.¹¹

T. rubrum es comúnmente encontrado en camas de hotel, alfombras, gimnasios, vestuarios y en la mayoría de los baños públicos. Por esta razón es esencial el llevar siempre calzado de protección para evitar la exposición a los pacientes de riesgo.⁹

En los países occidentales más fríos, la onicomicosis es principalmente causada por dermatofitos (80-90%), seguidos por levaduras (5-17%) y no dermatofitos (2-3%). Sin embargo, en el sur de Europa, más cálido, menos infecciones relacionadas con onicomicosis son causadas por dermatofitos (40 - 68%) y más son por levaduras (21-55%). Estas proporciones varían otra vez en Asia y países de Oriente Medio, donde se observan proporciones similares en las infecciones causadas por dermatofitos (40-48%), levaduras (43-46%) y un aumento en las infecciones relacionadas con no dermatofitos (8-11%).¹⁴

Por último, en países cálidos y húmedos de África, las infecciones relacionadas con onicomicosis son predominantemente causadas por levaduras (84%).¹⁴

3.2. Epidemiología

La epidemiología de la onicomicosis tiene una influencia multifactorial y su prevalencia está directamente relacionada con la edad y otros factores de la

población tales como el estilo de vida y asociaciones con otras enfermedades. Además la distribución de los patógenos, agentes causales de la onicomicosis no es uniforme, dependiendo de importantes factores como la geografía, el clima de la región y la migración de la población.¹⁵

La prevalencia de la onicomicosis parece haber aumentado según estudios recientes, que informan de un incremento del número de casos de onicomicosis observados en las últimas décadas.¹⁴

Es una enfermedad que no exige la declaración obligatoria, por lo que es difícil el acceso a la extensión del problema en nuestro medio.¹⁵

En general afecta entre 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.⁶

Las uñas de los pies se ven predominantemente afectadas y el mayor factor de riesgo es el calzado oclusivo, como consecuencia la prevalencia de la infección es con frecuencia mayor en las poblaciones urbanas.¹¹

Las uñas de los pies son afectadas siete veces más frecuentemente que las de las manos en parte debido a su lento crecimiento.¹⁶

La onicomicosis se considera un problema de salud pública debido a su alta prevalencia asociada a otras enfermedades como diabetes, alteración de la circulación periférica, traumas ungueales de repetición, inmunodeficiencias¹⁵ obesidad y tabaquismo.¹⁷

La tinea unguium se asocia con la tinea pedis en más de un tercio de los casos.⁹

La tinea pedis predispone a la infección de la uña y se encuentra coexistente con la onicomicosis en un 30-60% de los casos.¹³

La difusión de las infecciones del pie que incluyen la tinea pedis (pie de atleta) se promueve en lugares como las duchas, baños o vestuarios donde la superficie del suelo con frecuencia está mojada y la gente va descalza.⁸

La onicomicosis en las uñas de los pies no es prevalente en climas tropicales, probablemente porque la gente en estas regiones no tienen el hábito de llevar calzado oclusivo que crea un ambiente cálido y húmedo para la proliferación de hongos.¹⁸

3.3. Factores de riesgo

3.3.1. Deporte

Hay aspectos específicos de los atletas que hace que tengan una alta incidencia de onicomycosis, tales como traumas, infección por tinea pedis previa, aumento de la transpiración y aumento de la exposición a infecciones por dermatofitos.⁹

Los principales factores predisponentes que contribuyen a la infección en los deportistas son: la velocidad e intensidad (corredores), los arranques y paradas súbitas (tenis, squash, fútbol, cricket y patinaje sobre hielo) practicar deportes sin calzado de protección (gimnastas, bailarines de ballet), la frecuencia de lesiones en las uñas, uso de ropa sintética y calzados que retienen el sudor, deportes acuáticos y baños colectivos.⁹

En determinados grupos de población, como por ejemplo en los jugadores de baloncesto en Estados Unidos, la onicomycosis alcanza hasta el 89% de incidencia.⁶

3.3.2. Diabetes

Más de un tercio de los diabéticos pueden tener onicomycosis.¹⁹

La onicomycosis es un importante indicador del desarrollo de úlceras del pie en la diabetes.⁹

Los diabéticos tienen 3 veces más probabilidades de desarrollar onicomycosis que los no diabéticos.⁹

Los diabéticos pueden tener aumentada la dificultad para hacerse chequeos del pie regulares debido a obesidad o complicaciones de diabetes como retinopatía y/o cataratas.⁹

Las uñas afectadas, con bordes gruesos y agudos, pueden perjudicar el tejido circundante y como resultado presionar y erosionar el lecho ungueal, estas heridas pueden pasar desapercibidas en diabéticos debido a la neuropatía sensorial. La herida puede servir de puerta de entrada para bacterias, hongos u otros patógenos, y llevar a complicaciones que amenazan el miembro o incluso hasta una posible amputación de los miembros inferiores.⁹

El bajo riesgo de interacciones farmacológicas e hipoglucemia hace de la terbinafina el agente antimicótico oral de elección en el tratamiento de la onicomycosis en diabéticos.⁹

3.3.3. Sexo masculino y edad

Se ha informado de que la onicomicosis es más prevalente en las personas mayores y aparece con más frecuencia en los hombres.⁹

Los hombres son más afectados, posiblemente debido a la mayor frecuencia de daños en las uñas por deportes y actividades lesivas.¹⁶

El aumento de la prevalencia de las onicomicosis con la edad puede ser debido más que al retraso en el crecimiento de la uña, a modificaciones en su composición y en particular al debilitamiento en las defensas inmunes intrínsecas.²⁰

La correlación entre mayor edad y onicomicosis puede ser atribuida a la reducción de la circulación periférica, inactividad, estado inmune debilitado, diabetes, superficies ungueales más grandes y deformadas, uñas que crecen más despacio, dificultad para cuidar las uñas y mantener la higiene del pie, heridas de la uñas frecuentes y aumento de la exposición a las enfermedades causadas por hongos.⁹

Por el contrario parece ser que la onicomicosis es poco común en niños, con una tasa de prevalencia mundial del 0,1% al 0,87%.²¹

La hipótesis es que los niños son menos proclives a desarrollar onicomicosis que los adultos debido a el rápido crecimiento de sus uñas, la pequeña área de superficie de la uña, el reducido tiempo en entornos que contienen agentes patógenos, la menor probabilidad de traumatismo y posteriores infecciones y la menor prevalencia de *Tinea pedis*.²¹

Al igual que en los adultos, la presentación más común en los niños es la onicomicosis subungueal distal, el organismo causante más frecuente es el dermatofito *T. rubrum* y las uñas de los pies son más afectadas que las de las manos.²²

3.3.4. Genética

Algunos estudios recientes sugieren que existe una base genética de susceptibilidad a la onicomicosis.⁹

Varios estudios han informado de que el patrón de herencia autosómico dominante se asocia con el incremento del riesgo de infección por *T. rubrum* y el desarrollo de onicomicosis en familias en los que al menos uno de los padres tenía onicomicosis.⁹

3.3.5. Inmunodepresión

Las personas infectadas con el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar onicomicosis cuando su conteo de linfocitos T es menor de 400 células mm³ (el rango normal es de 1200-1400) y su onicomicosis tiende a ser más generalizada, soliendo afectar a todas las uñas de los pies y de las manos.⁹

Debido al incremento del riesgo de interacciones de itraconazol y ketoconazol con los antiretrovirales, la terbinafina y el fluconazol son los fármacos preferidos para el tratamiento de la onicomicosis en estos pacientes.²³

La onicomicosis proximal subungueal, ha sido considerada como una indicación de VIH, sin embargo los receptores de trasplantes, individuos con tratamiento inmunosupresor e individuos con defectos de quimiotaxis polimorfonucleares pueden tener un tipo de infección similar.⁹

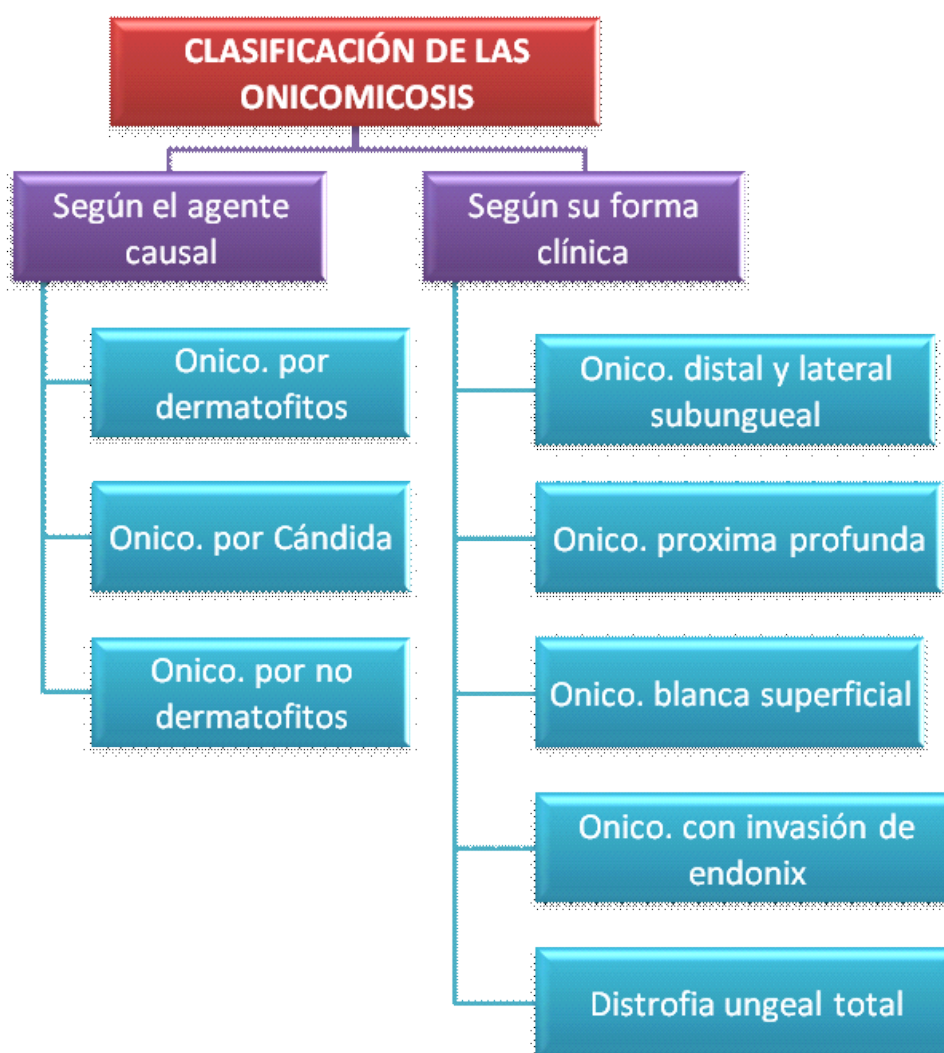
T. rubrum es el hongo causante en la mayoría de los casos, excepto en los casos de onicomicosis superficial blanca que son normalmente causadas por *T. mentagrophytes*.⁹

La griseofulvina es el antimicótico oral menos efectivo en el tratamiento de la onicomicosis en pacientes con VIH.²⁴

3.4. Clasificación

La clasificación de la onicomicosis puede venir dada según su agente causal o su forma clínica. (Figura 1)

Figura 1: Clasificación de la onicomycosis según su agente causal y forma clínica.



3.4.1. Según el agente causal

Onicomycosis por dermatofitos

T. rubrum es el patógeno más común entre los dermatofitos, sin embargo es aún confuso como *T. rubrum* invade la lámina ungueal y los cambios estructurales ocurridos después de la infección.²⁵

Algunos autores consideran que una vez en contacto con el estrato corneo, los dermatofitos compiten con la microbiota normal y causan adhesión. Las artrosporas de los dermatofitos contactan con el estrato corneo y median el proceso de adhesión mediante la formación de flóculos fibrosos entre las paredes celulares de la espora y las membranas del queratinocito.²⁵

Los diferentes dermatofitos poseen distintas capacidades de adherencia; por ejemplo *T. mentagrophytes* tiene una capacidad de adherencia más fuerte que

T. rubrum.²⁵

Otros autores muestran que el proceso de infección fúngica es una combinación de factores mecánicos (invasión de hifas), químicos (interrupción del micromedio ambiente) y biológicos (enzimas proteolíticas).²⁵

Los dermatofitos reaccionan con los sustratos y producen una variación de las proteasas, estas proteasas hidrolizan queratina, colágeno y elastina, que no solo proveen de los nutrientes necesarios para el crecimiento y metabolismo de los dermatofitos sino que además facilitan la expansión e invasión de los dermatofitos dentro de los tejidos profundos circundantes. Por lo tanto las proteasas son consideradas el mayor factor de virulencia.²⁵

Parece según estudios realizados *in vitro* que las proteasas descomponen la queratina y llevan a la degeneración y engrosamiento de la lámina ungueal.²⁵

Onicomycosis por Cándida

La infección por Cándida puede presentarse de cuatro formas: paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria, infección distal de la uña, candidiasis mucocutánea crónica o candidiasis secundaria.⁹

La infección por Cándida representa de un 5% a un 10% de todos los casos de onicomycosis.²⁶

Causa una severa destrucción de la uña en pacientes que con frecuencia tienen alteraciones mucocutáneas.²⁷

Onicomycosis por no dermatofitos

Varios hongos filamentosos distintos a los dermatofitos han sido aislados de uñas anormales.⁹

La prevalencia reportada de onicomycosis por hongos no dermatofitos siguiendo los resultados de cultivos varía de un país a otro y depende del tipo de población y del método de investigación específico de cada laboratorio.²⁸

Con frecuencia son contaminadores secundarios y el examen directo al microscopio de las muestras de uñas es negativo.⁹

Se debe sospechar de hongos no dermatofitos como agente etiológico de onicomycosis cuando el tratamiento antifúngico previo ha fallado en varias ocasiones, el examen directo al microscopio ha sido positivo pero no se han aislado dermatofitos y no hay signos de infecciones asociadas de la piel.²⁹

3.4.2. Según su forma clínica

Clinicamente la onicomycosis se presenta con decoloración, engrosamiento y superficie irregular de la uña.³⁰

Debido a las características clínicas similares a otras alteraciones de origen no infeccioso como la psoriasis, las onicodistrofias traumáticas o vasculares, el liquen etc., es importante realizar el diagnóstico diferencial, en el que el examen micológico es imprescindible.³¹

En cuanto a las diversas formas clínicas para valorarlas hay que considerar: 1) afectación distal, 2) afectación lateral, 3) afectación proximal-matriz ungueal, 4) área total afectada: más del 50%, 50-80% y más del 80%, 5) uñas de manos o pies y 6) presencia de dermatofitomas.⁶

Las diferentes formas clínicas de onicomycosis son; distal y lateral subungueal, proximal profunda o subungueal, blanca o negra superficial e invasión de endonix.³²

La onicomycosis distal y lateral subungueal es la más frecuente.³¹

Otros autores recientemente recomiendan añadir dos nuevos subtipos a los ya existentes; la onicomycosis de patrón mixto y la secundaria, en esta la invasión de la lámina ungueal ocurre de manera secundaria a otra patología ungueal.³²

La presencia de organismos fúngicos en la uña cuando hay ausencia de signos clínicos debe ser denominada onicomycosis "subclínica". La apariencia normal de la lámina ungueal puede actuar como un reservorio de microorganismos infecciosos dermatofitos y no dermatofitos. Cuando no hay impedimentos por el sistema inmune del huésped estos organismos se inclinan a proliferar y a producir apariencia clínica enferma.³³

Onicomycosis distal y lateral subungueal

Los hongos normalmente invaden la lamina desde los márgenes distal y/o lateral de la uña.¹³

Es causada por los microorganismos *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Fusarium spp*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp* y *Cándida albicans*.³⁴

Las uñas afectadas se vuelven débiles y con cambios en el color, con un grado variable de onicolisis (separación de la lámina ungueal del lecho) aunque la lámina ungueal no se ve afectada inicialmente. La infección puede afectar a un

lateral de la uña o difundirse involucrando al lecho. Al mismo tiempo la lámina ungueal se vuelve débil y se puede romper.⁹

Onicomycosis proximal profunda

Esta infección puede originar otra en el pliegue proximal de la uña con penetración en la nueva formación de lámina ungueal o bajo ella. La porción distal de la uña permanece normal hasta que el curso de la enfermedad no es avanzado.⁹

Los agentes causantes más comunes son *T. rubrum*, *Aspergillus. spp*, *Fusarium. spp* y *Cándida albicans*.³⁴

Onicomycosis blanca superficial

La infección invade solo la superficie de la lámina ungueal, apareciendo unas manchas de color blanco tiza.¹³

Las lesiones blancas quebradizas aparecen en la superficie de las uñas, especialmente de los pies. Esta extensión gradual va involucrando la lámina ungueal entera. Ninguna responde bien a la terapia tópica.⁹

Esta condición se da con mayor frecuencia en los niños y es debido a la infección por *T. interdigitale*.⁹

Los organismos causantes más frecuentes son *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Acremonium. spp*, *Fusarium. spp* y *Scytalidium. spp*.³⁴

Onicomycosis con invasión de endonix

Aunque rara, se caracteriza por una invasión más extensa de la lámina ungueal sin hiperqueratosis e infección concomitante del lecho ungueal.¹³

En lugar de invadir el lecho de la uña desde un margen de la lámina, el hongo directamente penetra en la queratina de la lámina ungueal.⁹

La lámina es de un blanco descolorido con ausencia de onicolisis e hiperqueratosis subungueal.⁹

Los organismos causantes más comunes son *T. soudanense* y *T. violaceum*.⁹

Distrofia ungueal total

Algunas de las distintas variedades de onicomycosis pueden eventualmente progresar a una distrofia total de la uña, donde la lámina ungueal es completamente destruida.⁹

3.5. Métodos de diagnóstico

Tradicionalmente, la detección e identificación en laboratorio de los dermatofitos consiste en un cultivo y microscopia que genera resultados en 2-6 semanas.⁹

El diagnóstico puede darse sólo cuando los criterios positivos tanto en laboratorio como en clínica están presentes.³⁵

En la práctica, se sugiere tratar al paciente tópicamente antes de las pruebas, pero si este no responde, la confirmación por microscopia o cultivo del diagnóstico fúngico es necesaria.¹⁶

Los análisis de laboratorio implican la evaluación de las uñas y de los restos subungueales de la porción de la uña afectada. Las muestras deberán recogerse después de limpiar el área con alcohol isopropílico al 70% para prevenir la contaminación. Los recortes deben ser obtenidos con un alicate estéril o cureta, y los restos subungueales utilizando una hoja de bisturí del número 15 o una cureta de 2 mm.³⁴

Para mejorar la precisión, deben recogerse de 8 a 10 fragmentos de uña.³⁴

La precisión del diagnóstico es mayor si la muestra se recoge con un taladro de uña, y aun más si es tomada de la localización proximal de la uña en el paciente con sospecha de onicomicosis distal y lateral.³⁴

En caso de sospecha de onicomicosis proximal subungueal la lámina superior proximal de la uña será desbridada y los restos de la capa de debajo serán recogidos. En caso de sospecha de onicomicosis superficial se raspa la parte superficial de la uña.³⁴

3.5.1. Microscopia y cultivo

El estudio microscópico directo permite visualizar la presencia de elementos fúngicos en las muestras en la gran mayoría de las onicomicosis y su rendimiento diagnóstico es mayor que el de los cultivos. Sin embargo, la realización de cultivos es importante ya que permite la correcta identificación de las especies causales y porque además una pequeña proporción de muestras tienen examen directo negativo y se recuperan dermatofitos en el cultivo.³¹

Una vez que la muestra ha sido obtenida la microscopia puede ser realizada, preparando estas con una solución de hidróxido de potasio (KOH) del 10% al 20%. El KOH disolverá la queratina, dejando la célula fúngica intacta.³⁴

La muestra se debe colocar sobre un portaobjetos con una gota de solución de KOH, entonces se dejara reposar a temperatura ambiente de 5 a 30 minutos; el calentamiento de la diapositiva o la adición de una solución de 40% de dimetil sulfito mejorarán la disolución de la queratina.³⁴

Para identificar el organismo el cultivo debe ser preparado en el laboratorio.³⁴

Las muestras deben ser enviadas en un recipiente estéril y los resultados estarán normalmente disponibles en 4-6 semanas.³⁴

Algunos autores encuentran que la positividad del examen directo se corresponde con el diagnostico de onicomiosis en el 75,6% de los casos.³¹

3.5.2. Diagnóstico molecular

Las nuevas técnicas de diagnóstico han sido desarrolladas en los últimos años usando herramientas de genética molecular para el diagnóstico de dermatofitos, especies de *Cándida* y no dermatofitos.³⁶

3.5.3. Histología

El examen histológico puede ayudar en la identificación de los microorganismos y provee de resultados en 24 horas.³⁴

Recientes estudios han mostrado que el análisis histopatológico usando una tinción de ácido de shift periódica tiene más sensibilidad que la microscopia directa o el cultivo.³⁷

4. TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS PODOLÓGICA

Aunque existen muchos fármacos antimicóticos, las infecciones de las uñas representan un creciente desafío terapéutico. El tratamiento tópico no produce respuesta clínica aceptable y el tratamiento sistémico a menudo no trae el éxito deseado.³⁸

El tratamiento de las onicomiosis 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 practica clínica, sin diferenciar entre recidivas o reinfecciones.⁶

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) La farmacocinética inadecuada de los fármacos empleados para alcanzar toda la masa ungueal afecta y 3) Por otra parte cabe la posibilidad de resistencia al tratamiento, especialmente en relación a los dermatofitos u hongos

filamentosos.⁶

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 determinaran la respuesta al tratamiento.⁶

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 onicomycosis debe tenerse en cuenta: Las diferentes formas de afectación de la lámina ungueal, las diferentes modalidades de tratamientos y la valoración de la eficacia terapéutica tanto clínica como micológica.⁶

El mayor obstáculo de un tratamiento efectivo para la onicomycosis es la incapacidad del agente antifúngico para alcanzar el verdadero nido de la infección y los espacios subungueal y periungueal de la uña.³⁹

La resistencia antifúngica al agente del tratamiento frecuentemente se desarrolla durante los extensos regímenes de tratamiento.³⁹

El desarrollo de nuevos medicamentos antimicóticos para el tratamiento de la onicomycosis es un proceso desafiante. Exitosas pruebas de susceptibilidad *in vitro* no son garantías de igualmente altas tasas de curación en ensayos clínicos posteriores, debido a problemas de penetración en el aparato ungueal tanto en los fármacos sistémicos como tópicos.¹⁷

La formación de una franja o parche longitudinal visible amarillo, blanco o naranja (dermatofitoma) y la presencia de desechos mayores de 2 mm debido a la hiperqueratosis subungueal, son factores que indican un mal pronóstico y pueden reducir la absorción del antifúngico.²

Hay que destacar que los tratamientos inadecuados, por ejemplo por altos costos o complejidad, implican falta de cumplimiento de los pacientes a la posología o el período de tratamiento recomendado, que a menudo conduce a la discontinuación de la terapia y como resultado el aumento en resistencia fungicida a los fármacos.¹²

El consenso general es que los antifúngicos sistémicos deben utilizarse como primera línea de terapia con la excepción de: casos de onicomycosis superficial, cuando los tratamientos sistémicos están contraindicados debido a condiciones

médicas o riesgo de interacciones medicamentosas; y en los casos tempranos de onicomycosis subungueal distal y lateral, que pueden definirse como aquellos en los que no hay ninguna implicación de matriz, menos del 50% uñas superficie afectado y sólo pocas uñas están infectadas. En estos casos, deben ser utilizados antimicóticos tópicos.¹⁴

La duración del tratamiento para los fármacos actuales también es problemática. Como muchos pacientes se niegan o no se completan correctamente los meses de tratamiento, pueden percibir que la enfermedad es más cosmética que infecciosa. Además, las restricciones en el uso de esmalte de uñas durante el tratamiento tópico puede conducir a mala adherencia al tratamiento.¹⁷

4.1.Fármacos tópicos

Debido a las propiedades únicas de barrera de la lámina ungueal, diseñar un vehículo de difusión de fármacos conveniente que consiga penetrar sigue siendo desafiante.³⁰

La terapia tópica está indicada en onicomycosis superficiales con afectación inferior al 50% de la lámina ungueal y preservación de la matriz ungueal y en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico está 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.⁶

Las uñas engrosadas, una participación amplia de toda la uña, la afectación lateral y la presencia de puntos amarillos en la uña, contribuye a una respuesta pobre al tratamiento tópico.¹⁸

La laca de uñas inhibe la adherencia de las esporas de hongos debajo de la lámina de la uña, esto evita la reinfección. Una película oclusiva de la laca, además, mejora la hidratación de la uña.³

La hidratación mejora la difusión del antimicótico a través de la lámina ungueal.³

El peso molecular es la principal propiedad que hay que controlar en la permeabilidad de la uña al fármaco la permeabilidad de la uña disminuye cuando el peso molecular aumenta.³

Muchos agentes antifúngicos se unen fuertemente a la queratina, lo cual no

solo limita su penetración dentro de la lámina ungueal, sino que también reduce su actividad antifúngica.⁴⁰

Los fármacos que se unen a la queratina no contribuyen a crear un gradiente de concentración, lo que da como resultado la acumulación del fármaco tópico aplicado en la superficie de la lamina ungueal y la disminución de la penetración en las capas más profundas y en el lecho ungueal.⁴⁰

Por esto la baja afinidad por la queratina es considerada una propiedad fisicoquímica deseada de los fármacos para el tratamiento tópico de la onicomycosis y posiblemente de otras micosis superficiales.⁴⁰

El mayor inconveniente de la monoterapia tópica es la necesidad de un tratamiento prolongado, generalmente de 6 a 12 meses.⁴¹

La terapia tópica para la onicomycosis consume tiempo y requiere un alto nivel de cumplimiento por parte del paciente.⁴²

4.1.1. Alilaminas

Las alilaminas son un tipo de agente antimicótico que inhibe la epoxidasa del escualeno. Solo la **terbinafina** ha sido reformulada en varias nuevas formulaciones tópicas para mejorar la penetración tópica.³⁰

Nuevas formulaciones tópicas de terbinafina están siendo investigadas y datos tempranos muestran prometedores resultados clínicos y micológicos.⁹

4.1.2. Morfolinas

La **amorolfina** es un antifúngico de la morfolina que inhibe 2 enzimas en el ergosterol, lo que conduce a la inhibición del crecimiento celular, muerte celular y acumulación de esteroides que no son componentes de la membrana micótica.⁴⁴

La amorolfina tiene concentración mínima inhibitoria para un importante número de hongos que causan onicomycosis.⁴³

En los adultos al 5%, se aplica una o dos veces por semana durante 6 a 12 meses.²¹

Antes de la aplicación de la laca de uñas, el área afectada de la uña debe ser limada tanto como sea posible, y la uña debe estar limpia y desengrasada.⁴³

Los efectos secundarios asociados son ardor, picazón, enrojecimiento, irritación y dolor, siendo tolerables.⁴³

4.1.3.Hidroxi piridonas

El **ciclopirox** inhibe los procesos enzimáticos metal-dependientes, incluyendo la absorción de nutrientes, la producción de energía celular y la degradación del peróxido tóxico intracelular.⁹

Como resultado de la complejidad de su mecanismo de acción, el potencial para el desarrollo de resistencia a ciclopirox es bajo.⁴³

El ciclopirox es una alternativa en los casos de mínima onicomycosis distal y lateral subungueal, cuando hay menos del 50% de la superficie sin afectación de la matriz, cuando intervienen tres o menos uñas, y cuando el paciente no es un buen candidato para la terapia antifúngica oral.⁴³

El ciclopirox posee propiedades antiinflamatorias y antialérgicas.⁴³

Se aplica a la uña diariamente y se retira una vez por semana con alcohol, durante este tiempo el limado de la uña es también realizado.⁴¹

El tiempo de tratamiento recomendado es de 48 semanas para las uñas de los pies.²¹

Actualmente existen dos formulaciones: la resina de vinilo tradicional en laca de uñas y una base de hidroxipropil quitosán en laca de uñas con mejor permeabilidad.²¹

La formulación tradicional requiere el uso semanal de disolventes para quitar las capas anteriores de la laca para ayudar a reducir el espesor de la lámina ungueal y para mejorar la penetración de el ciclopirox.⁴³

4.1.4.Azoles

Inhiben el citocromo P450 que consecuentemente bloquea la conversión de lanosterol en ergosterol por la C14 alfa-desmetilasa, lo que previene la síntesis de la pared celular.³⁰

Efinaconazol

Posee actividad antimicótica potente y de amplio espectro contra dermatofitos, *Cándida* y *Malassezia*, y estudios *in vitro* han demostrado una mayor penetración de la lámina que con amorolfina o ciclopirox.²¹

El efinaconazol al 10% en laca de uñas ha demostrado efectividad clínica en monoterapia cuando se aplica en pacientes con onicomycosis de leve a moderada.¹⁶

La solución de efinaconazol al 10% difiere de otras lacas antifúngicas tópicas en que está demostrado que penetra bien a través de la lámina ungueal en las capas más profundas de la uña y en el lecho ungueal, debido a su bajo nivel de afinidad por la queratina.⁷

Al ser una solución, no una laca, no necesita ser eliminada cada semana y a diferencia de ciclopirox, no requiere desbridamiento de la uña.²¹

Debe ser considerada en casos de recurrencia temprana y posible terapia profiláctica en aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de recurrencia de onicomicosis.¹⁶

El principal efecto adverso reportado fue dermatitis y vesículas en el sitio de aplicación.³⁰

Luliconazol

El luliconazol tiene una baja afinidad por la queratina, que es el mayor componente de la lámina ungueal, lo que permite que el fármaco sea liberado de la matriz de la queratina de la lamina ungueal para pasar al lecho ungueal. Además la potencia del luliconazol no se ve afectada por la queratina.⁴⁵

Los niveles terapéuticos del luliconazol a través del espesor completo de las uñas humanas, parecen lograrse 7 días después de la medicación diaria.⁴⁵

En el desarrollo de un estudio de fase IIb-III, la aplicación tópica de la solución de luliconazol al 10% o de vehículo, ha mostrado excelente tolerancia local, un perfil de seguridad de laboratorio clínico consecuente con absorción sistémica baja y un perfil de seguridad basado en el número de acontecimientos adversos que conducen para estudiar interrupción.⁴⁵

4.1.5. Benzoxaboroles

Los benzoxaboroles inhiben la sintetasa Leucyl-tRNA del hongo que causa un desequilibrio en el tRNA de las reservas de la célula, bloqueando así la síntesis de proteínas.³⁰

El **tavaborol** es el resultado de un proyecto químico que pretende desarrollar una pequeña molécula antifúngica con propiedades fisicoquímicas adecuadas para tratar la onicomicosis tópica. Su peso molecular pequeño y su buena solubilidad acuosa sugieren una buena permeabilidad en la uña.⁴⁶

Está aprobado para el tratamiento de la onicomicosis causada por *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.⁴⁶

Se ha encontrado que los niveles terapéuticos del fármaco permanecen en la lámina ungueal al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.¹³

Los efectos adversos encontrados más comunes son exfoliación, eritema y dermatitis.⁴⁶

4.2. Fármacos sistémicos

Los tratamientos antimicóticos sistémicos orales son generalmente más eficaces que los tratamientos tópicos; sin embargo, también se asocian con un mayor riesgo de efectos adversos e interacciones.⁴³

La terapia oral se recomienda para la onicomycosis subungueal proximal (cuando al menos el 50% de la lamina distal, la matriz de la uña o uñas múltiples son afectadas) y para los pacientes que no responden después de 6 meses de terapia tópica.⁴³

Con los nuevos antifúngicos orales disponibles, si la terapia es iniciada en una etapa temprana, la curación completa de esta infección micótica es posible. Los nuevos antifúngicos orales, como la terbinafina, son fungicidas, mientras que los agentes antimicóticos orales tradicionales, como la griseofulvina, son fungistáticos. Esto explica que el tratamiento sea más corto para los nuevos antifúngicos, así como las tasas de curación a corto y largo plazo, el perfil de tolerancia y la mayor rentabilidad. Sin embargo, los costes de adquisición de la mayoría de estos fármacos antimicóticos más novedosos son mayores que los de las terapias tradicionales.⁴⁷

4.2.1. Griseofulvina

La griseofulvina es un antifúngico débil y actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos, deteniendo la división celular e inhibiendo la síntesis de la pared fúngica.⁹

La griseofulvina tiene un escaso espectro de actividad (solo dermatofitos) y baja afinidad por la queratina y por lo tanto requiere de un largo tiempo de terapia.⁴⁸

Debido a su largo tiempo de tratamiento y a sus interacciones con otros fármacos es raro usarla hoy en día para el tratamiento de la onicomycosis.⁴⁸

Los efectos adversos incluyen náuseas y erupciones en el 8-15% de los pacientes adultos.⁹

Efectos adversos menos comunes son la fotosensibilidad, hepatotoxicidad y

efectos hematológicos como leucopenia, neutropenia y monocitosis.⁴⁸

4.2.2. Azoles

Actúan sobre las formas del citocromo P- 450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14- desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroides 14- alfa- metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad para inhibir la síntesis de ergosterol.⁴⁹

La resistencia a los azoles surge gradualmente durante el tratamiento prolongado con esta clase de fármacos, produciendo insuficiencia clínica en los pacientes con infección por VIH muy avanzada y candidosis bucofaríngea o esofágica.⁵⁰

Se aboga por los azoles cuando la onicomicosis está causada por candidas.⁹

Ketoconazol

El ketoconazol tiene una alta afinidad por la queratina, con altos niveles en los tejidos.⁴⁸

El ketoconazol, ha sido reemplazado por el itraconazol en el tratamiento de todas las micosis, excepto cuando su coste menor supera la ventaja del itraconazol.⁵⁰

Ocurren reacciones adversas serias en algunos pacientes tratados con este fármaco tales como la hepatitis inducida por fármacos, limitando su uso a enfermedades sistémicas severas o enfermedades incapacitantes que no responden a otro agente.⁴⁸

Otros efectos adversos e interacciones farmacológicas incluyen náuseas, vómitos, erupción alérgica, desequilibrio hormonal, alteraciones menstruales, retención de líquidos, teratogenicidad e inhibición del metabolismo de otros fármacos.⁴⁸

La elevación asintomática en los análisis bioquímicos del hígado ha sido hallada en algunos pacientes.⁴⁸

Fluconazol

El fluconazol es un azol que inhibe la enzima responsable de la desmetilación de un precursor del ergosterol, lo que conduce a la degradación de ergosterol.²¹

Su administración se considera cuando la terbinafina o el itraconazol han fallado en el tratamiento de la onicomicosis por dermatofitos en las uñas de los pies, o cuando el uso de los anteriores está contraindicado.⁴³

El fluconazol es un inhibidor mas leve de las enzimas del citocromo p450 que el itraconazol y por ello sus interacciones farmacológicas son menores.⁹

Se acumula en el estrato córneo, pelo y uñas y está presente en la concentración terapéutica en los 4 o incluso 6 meses siguientes tras el tratamiento. Además, el fluconazol es un fármaco relativamente seguro con interacciones y efectos secundarios bien descritos.³⁸

Como resultado de su menor concentración residual en las uñas, la terapia con fluconazol debe ser tomada mas tiempo que las terapias con terbinafina e itraconazol.⁴³

Se recomienda que el fluconazol debe tomarse hasta que haya crecido la uña enferma, es decir aproximadamente una vez a la semana de 9 a 18 meses para las uñas de los pies.⁴³

El régimen de dosis semanal puede mejorar el cumplimiento del paciente cuando se compara con régimen de dosis diaria.⁴³

Se encuentra disponible en pastillas y suspensión oral.²¹

El fluconazol está contraindicado en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT y que son metabolizados vía CYP34A, como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina.²¹

Debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunciones hepáticas o renales o con hipersensibilidad conocida a los azoles.⁴³

Su uso debe ser interrumpido durante el embarazo y la lactancia.⁴³

Itraconazol

Es un derivado azólico con acción fungicida frente a dermatofitos y Cándidas, que mantiene unos niveles elevados en las uñas de 6 a 9 meses tras su administración.⁶

No es tan activo *in vitro* contra los dermatofitos como lo es la terbinafina, su concentración mínima inhibitoria es 10 veces mayor.⁹

Posee una vida media larga; como resultado de su acumulación en la piel y las membranas mucosas el itraconazol se administra generalmente de forma

intermitente.⁴³

El itraconazol se recomienda para la onicomicosis causada por hongos no dermatofitos, *Cándida* e infecciones mixtas.⁴³

Como terapia del pulso para onicomicosis se administran 200 mg de itraconazol dos veces al día durante 1 semana, seguido de 3 semanas sin tomarlo entre pulsos sucesivos. Típicamente son administrados 3 o 4 pulsos para las uñas de los pies.⁴³

Se encuentra disponible en capsulas y suspensión oral.²¹

Para mejorar la absorción del itraconazol las cápsulas deben ser tomadas después de las comidas, sin embargo la suspensión oral se toma con el estomago vacío.⁴³

La dosis en niños es de 5 mg por kilo al día en niños que pesan menos de 50 kilos, los niños que pesan más de 50 kilos reciben la dosis de un adulto, que es de 200 mg al día.²¹

El tratamiento a largo plazo con itraconazol puede llevar al desarrollo de neuropatía periférica. La terapia con itraconazol también ha sido asociada con la debilitación del hígado, por lo que los pacientes deben ser supervisados.⁴³

Raramente la terapia con itraconazol se ha asociado con efectos inotrópicos negativos. Los pacientes con evidencia de disfunción ventricular en el corazón, como insuficiencia congestiva cardíaca o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, no deben tomar itraconazol.⁴³

Las anomalías hepáticas asintomáticas de la función se presentan en 1-9% de los pacientes tratados con itraconazol de forma discontinua y en 3% de aquellos tratados con terapia continua.⁹

Como potente inhibidor de CYP3A4 que es, el itraconazol tiene reacciones con gran número de medicamentos metabolizados por esta vía incluyendo isaprida, midazolam oral, nisoldipino, felodipino, pimozida, quinidina, dofetilida, triazolam, levacetilmetadol (levometadil), lovastatina, simvastatina, alcaloides como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina) y metadona.²¹

Algunos fármacos como la warfarina y la coumarina deben usarse con precaución en combinación con el itraconazol.⁴³

El itraconazol está contraindicado en mujeres embarazadas. Se excreta en la

leche materna y su uso debe ser evitado en mujeres que están dando el pecho.⁴³

4.2.3. Alilaminas

La **terbinafina** actúa en la vía de síntesis de ergosterol, inhibiendo la escualeno- epoxidasa; la sensibilidad de la escualeno- epoxidasa de los hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero.⁵⁰

Es actualmente el único antimicótico oral fungicida.⁹

Tiene un amplio y potente efecto fungicida contra dermatofitos, especialmente *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, pero tiene menor actividad fungistática frente a la especie *Cándida* que los azoles.⁹

La terbinafina oral está indicada para el tratamiento de la onicomiosis causada por dermatofitos y hongos no dermatofitos, así como para pacientes con diabetes.⁴³

Muchos estudios encuentran que la terbinafina es la terapia más efectiva en relación al coste (menor ratio coste-efectividad).⁴⁸

Se ha detectado en las uñas una semana después del comienzo de la terapia y persiste durante 6 meses después de la finalización del tratamiento, ya que tiene una vida media larga.⁹

Por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato corneo de la piel, pelo y uñas.⁵⁰

Esta disponible en pastillas y en solución granulada y presenta buena absorción.²¹

La solución granulada debe ser tomada con alimento y se pueda usar en los casos en los que los pacientes tengan dificultad para tragar pastillas como por ejemplo los niños.⁴³

En adultos la dosis recomendada es de 250 mg diarios durante 12 semanas para las uñas de los pies.²¹

La dosis diaria de terbinafina oral para niños se ajusta en base al peso: 62,5 mg para niños con un peso menor de 20 kilos, 125 mg para niños entre los 20 y los 40 kilos, y 250 mg para niños con un peso mayor de 40 kilos.²¹

Entre los efectos adversos destacan los gastrointestinales y cutáneos, y la alteración del gusto. A diferencia de los derivados azólicos presenta escasas

interacciones farmacológicas.⁶

La terbinafina oral es generalmente bien tolerada, pero se han descrito casos raros de reacciones adversas serias, incluyendo el síndrome de Steve Jonson y la necrosis epidérmica tóxica.⁹

Hay estudios que han demostrado que la terbinafina esta asociada solo con una toxicidad hepática mínima. Se ha informado de casos raros de grave toxicidad hepática, que se produce generalmente en pacientes con hepatopatía autoinmune.⁹

Las pruebas de función hepática y los análisis completos de sangre se recomiendan en los pacientes con un historial de consumo excesivo de alcohol, hepatitis o anomalías hematológicas.⁹

La terbinafina es un inhibidor de la isoenzima CYP2D6, que metaboliza fármacos como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, betabloqueantes, antiarrítmicos de clase IC e inhibidores de la monoaminoxidasa.⁴³

Este fármaco se excreta en la leche materna, así que su uso debe ser evitado durante la lactancia materna.⁴³

4.2.4. Triazoles 2ª generación

Voriconazol

Puede presentar una alternativa terapéutica útil en el tratamiento de las infecciones recalcitrantes de la uña.⁹

Posaconazol

El posaconazol es un triazol antimicótico que está en ensayos clínicos de fase IIB para onicomycosis.¹⁷

Tiene una concentración mínima inhibitoria comparable a la de la terbinafina contra los dermatofitos.⁹

Está formulado en suspensión oral.⁵¹

Ravuconazol

En un estudio de fase I-II randomizado, a doble ciego, placebo controlado, con variación de dosis ha demostrado alta tolerabilidad y curación micológica en el 59% de los sujetos tratados con ravuconazol oral 200mg diarios durante 12 semanas.⁹

Albaconazol

En un reciente estudio en fase II a doble ciego, placebo controlado, con 584 pacientes con onicomicosis subungueal distal de las uñas de los pies, que fue randomizado para recibir albaconazol de 100, 200 o 200 mg o placebo semanalmente, durante 24 o 36 semanas, se mostraron tasas de curación en el grupo tratado en la semana 52 del 21-54%. La eficacia fue dosis dependiente y fue mayor en el grupo tratado con 400 mg semanales durante 36 semanas.⁹

Pramiconazol

Los resultados de los ensayos clínicos de fase II de este medicamento para onicomicosis contra dermatofitos cutáneos e infecciones por levaduras requieren mayor desarrollo.⁹

4.3. Tratamiento no farmacológico

4.3.1. Desbridamiento y/o avulsión ungueal

Cuando el dermatofitoma está presente el fallo del tratamiento es común, debido a la interrupción en el transporte del fármaco, consecuentemente la avulsión quirúrgica parcial o total o química de la uña está recomendada.¹³ **24)**

La avulsión de la uña, por una parte, reduce el número de agentes patógenos fúngicos que son eliminados, ya que dejan de estar protegidos por la lámina ungueal. Por otra parte, después de la avulsión de la uña el antifúngico puede actuar directamente en el área afectada, la cual está bajo la lámina ungueal, sin tener que penetrar en la uña primero.⁵²

La avulsión quirúrgica seguida de una terapia tópica antimicótica puede parecer un procedimiento lógico para el tratamiento de la onicomicosis de una sola uña, pero los resultados de los ensayos randomizados controlados son decepcionantes.⁹

El desbridamiento, por si sólo, no puede ser recomendado como tratamiento para la onicomicosis.⁹

El desbridamiento se utiliza siempre en combinación con antimicóticos, mientras que la avulsión puede utilizarse como monoterapia, pero tiene mejores resultados cuando se combina con terapia antimicótica.²¹

El Desbridamiento puede lograrse a través del limado, corte o pulido de la uña, mientras que la avulsión puede ser quirúrgica o química.²¹

La avulsión quirúrgica requiere el uso de anestesia local y es más adecuada

para los pacientes que son resistentes a los antifúngicos tópicos y sistémicos, o para casos donde el diagnóstico es claro.²¹

La avulsión quirúrgica está contraindicada en pacientes con enfermedades concomitantes tales como alteraciones vasculares periféricas y del colágeno, diabetes mellitus, desordenes de la hemostasia, infección aguda o inflamación de la unidad ungueal (incluyendo el tejido circundante a la paroniquia) y desordenes autoinmunes.⁴³

Se obtiene una respuesta pobre con frecuencia en aquellos pacientes con onicomycosis distrófica total y cuando más del 80% de la superficie ungueal está afectada.⁴³

La avulsión química consiste en aplicar un agente queratolítico, como un ungüento de urea o un producto de la combinación de la urea, para disolver el vínculo entre el lecho y la lámina ungueal y facilitar una mayor penetración del medicamento antimicótico.²¹

La urea al 40% , el ácido salicílico al 20% o 10% o la urea al 40% con el antimicótico tópico bifonazol [1%] colocado bajo oclusión de 1 a 2 semanas, se ha utilizado tradicionalmente para lograr la avulsión química, quitando luego la parte afectada de la uña con el uso de un elevador de uñas y unos alicates.⁴³

4.3.2. Láser

Las nuevas opciones de tratamiento para la onicomycosis mediante el uso la luz, han sido recientemente introducidas, como el láser térmico, el láser no térmico y la terapia fotodinámica.⁵²

Las terapias basadas en el láser son una alternativa a las limitaciones de la farmacoterapia, como efectos adversos e interacciones farmacológicas, porque no son invasivas. Estas terapias tienen un alto potencial de reducir la necesidad de cumplimiento del paciente, porque los procedimientos son aplicados en clínica.⁴³

El uso de los sistemas de láser para tratar la onicomycosis está en un estadio temprano de desarrollo comparado con el uso de los agentes antimicóticos tópicos y orales. Se requiere más información antes de que se llegue a entender mejor el potencial del láser en el tratamiento de la onicomycosis.⁴³

Tiene un amplio rango de resultados clínicos, que van desde el 0% al 100% de curación micológica y su efecto fungicida esta todavía bajo investigación.¹⁶

4.4. Tratamiento profiláctico

Teóricamente un organismo fúngico puede permanecer de forma pasiva en la uña o la piel dependiendo de las defensas del huésped.³³

Las artroconidias, las cuales son cadenas de la conidia micótica que son formadas por la ruptura de la hifa micótica, son consideradas los medios primarios de invasión de la uña. Estas artroconidias, las cuales tienen paredes celulares más gruesas que las conidias formadas *in vitro*, ha demostrado ser más resistente a los antimicóticos, y así pueden permanecer en el lecho ungueal como reservorio para la enfermedad recurrente.¹⁸

Se ha demostrado que el tratamiento profiláctico puede reducir y retrasar la recurrencia de la onicomycosis en un ensayo clínico abierto randomizado; en casos donde la onicomycosis había sido tratada previamente con éxito con antimicóticos, el tratamiento profiláctico con laca de uñas de amorolfina una vez cada dos semanas durante tres años resultó en un 70,8% de participantes curados al final, comparado con un 50% de participantes que no recibieron el tratamiento. Además el tiempo medio de recurrencia fue de 863 días para el grupo de la profilaxis y de 668 para el grupo no tratado.²

La presencia continua de esporas de hongos en la ropa y el calzado presenta un gran riesgo de reinfección una vez que los pacientes han acabado el tratamiento. Desde una perspectiva clínica la educación de los pacientes sobre estos riesgos y las soluciones, como el saneamiento por ozono de zapatos y asegurar que la ropa se lave a una temperatura alta, es igual de importante que prescribir la farmacoterapia ideal.⁵¹

II. OBJETIVOS

El presente trabajo revisa los principales tratamientos farmacológicos utilizados a lo largo de los últimos años para el tratamiento de la onicomycosis en las uñas de los pies, con el fin de actualizar esta información terapéutica, y así poder elegir el medicamento o medicamentos más adecuados con la posología correcta para cada paciente.

La onicomycosis, a pesar de su gran incidencia en la población, sigue siendo en numerosas ocasiones difícil de curar y el podólogo puede tener dudas acerca del tratamiento más certero en cada caso. Este trabajo tiene como objetivo despejar esas dudas en la medida de lo posible.

1. OBJETIVO GENERAL

- Revisar la bibliografía sobre las diferentes terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la onicomycosis podológica.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer cuál de los tratamientos farmacológicos es más efectivo y seguro en el tratamiento de la onicomycosis podológica.
- Determinar el régimen terapéutico más adecuado en el tratamiento de la onicomycosis podológica.

III. FUENTES DOCUMENTALES

1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la literatura desde el año 2000 a la actualidad, arrojando esta búsqueda 3460 resultados. Aunque posteriormente a la búsqueda bibliográfica se han incluido artículos relevantes anteriores a este año.

La bases de datos utilizadas fueron:

-Pubmed

-Dialnet

-Elsevier

-Cochrane

Los términos empleados para la búsqueda fueron:

. “Onychomycosis AND treatment AND guidelines” (29 resultados).

. “Onychomycosis AND treatment AND therapy” (1.107 resultados).

. “Onychomycosis AND treatment AND drugs” (224 resultados).

. “Onychomycosis AND treatment AND pharmacology“ (569 resultados).

De estos artículos se han desechado aquellos centrados en la utilización del láser como tratamiento, por no ser un tratamiento farmacológico, así como aquellos en los que la onicomycosis aparece asociada a una enfermedad concreta, como por ejemplo enfermedades pulmonares, genéticas etc.

2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

En una primera fase de búsqueda se incluyeron todos aquellos artículos que fuesen relevantes para el trabajo, prestando atención al resumen de los artículos.

En la segunda fase los artículos se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tratamientos farmacológicos en la onicomycosis.
- Estudios y revisiones hechas en humanos.

- Artículos en los que se mencione un fármaco antifúngico en relación a la onicomycosis de las uñas de los pies.
- Artículos en inglés o español.
- A partir del año 2000.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos en un idioma distinto a Inglés y Español.
- Anteriores al año 2000.
- Artículos centrados en la onicomycosis en las uñas de las manos.
- Estudios o revisiones en animales.

IV. RESULTADOS/ DISCUSIÓN

Fármacos sistémicos

Los principales tratamientos orales para la onicomycosis son la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol (Tabla 1). El ketoconazol y la griseofulvina ya no se usan para el tratamiento de la onicomycosis.⁴³

Los antimicóticos usados antiguamente (griseofulvina y ketoconazol) tienen limitaciones debido a efectos secundarios como náuseas, dolor de cabeza, irritación de la piel, hipersensibilidad, fotosensibilidad, interacciones farmacológicas, hepatotoxicidad, la necesidad de un largo uso y las frecuentes recaídas después de la terminación de la terapia.¹⁰

En nuestros días las alilaminas y los azoles son el pilar principal de la terapia para la onicomycosis.¹⁰

En un estudio se evaluó a 59 pacientes con onicomycosis de las uñas de los pies causada por *S. brevicaulis* tratada con uno de estos cinco agentes antimicóticos: griseofulvina 600 mg 2 veces al día durante 12 meses, ketoconazol 200 mg al día durante 4 meses; itraconazol en terapia pulsada, con 3 pulsos, cada pulso consistió en 200 mg diarios dos veces al día durante una semana con 3 semanas sin medicación entre los sucesivos pulsos; terbinafina 250 mg al día durante 12 semanas y fluconazol 150 mg diarios durante 12 semanas.

La curación completa se dio 12 meses después del comienzo de la terapia y fue así; griseofulvina 0/11, ketoconazol 8/12, itraconazol 12/12, terbinafina 11/12, y fluconazol 8/12.

Los autores sugieren por tanto que el itraconazol y la terbinafina son los agentes orales más efectivos con un perfil de beneficio-riesgo favorable para el tratamiento de la onicomycosis de las uñas de los pies por *S. brevicaulis*.⁴⁸

En un estudio con 195 pacientes con infección severa de las uñas de los pies por dermatofitos, se comparó el tratamiento durante 24 semanas con 250 mg diarios de terbinafina frente al tratamiento durante 48 semanas con 1000 mg diarios de griseofulvina. En el 67% de los pacientes del grupo de la terbinafina el tratamiento fue efectivo, frente al 56% de los pacientes tratados con griseofulvina.

La tasa de curación 24 semanas más tarde, había descendido hasta el 60% en

el grupo de la terbinafina y hasta el 39% en el grupo de la griseofulvina.

Estos resultados demuestran la superioridad a largo plazo de la terapia con terbinafina sobre la griseofulvina a dosis altas en el tratamiento de la onicomicosis.⁴⁸

Por último en un estudio de 61 pacientes con onicomicosis en uñas de las manos y pies fueron tratados con 100 mg diarios de itraconazol o 500 mg diarios de griseofulvina durante 6-9 meses. En los meses 6 y 9 ambos grupos mostraron una significativa reducción en la severidad de los síntomas, pero sin diferencias significativas clínica o estadísticamente.

El 73% de los pacientes tratados con itraconazol permaneció curado durante el periodo de seguimiento, frente al 71% de los pacientes que fueron tratados con griseofulvina. El grupo de la griseofulvina tuvo un gran número de abandonos lo que hacía difícil evaluar la recurrencia real de los síntomas.

Los autores concluyen que ambos fármacos son igualmente efectivos, pero el grupo del itraconazol continuó mejorando una vez finalizada la terapia.⁴⁸

La literatura efectivamente muestra como los agentes orales tradicionalmente usados como griseofulvina y ketoconazol han caído en desuso; los estudios muestran su poca efectividad contra la onicomicosis, efectividad que queda aún más en evidencia al compararla con la terbinafina y el itraconazol. Por tanto la griseofulvina y el ketoconazol no son un tratamiento recomendable para tratar la onicomicosis.

La terbinafina, el fluconazol y el itraconazol son efectivos, con unas tasas de curación clínica que van del 40 al 80%.⁵³

La terbinafina y el itraconazol son actualmente los tratamientos preferidos para la onicomicosis. Sin embargo, su uso está limitado por la hepatotoxicidad y las interacciones farmacológicas (especialmente con el itraconazol), las cuales representan una cuestión de seguridad, particularmente en personas mayores, en las que las enfermedades de base y la polimedición es común.⁴⁰

En un estudio con 53 pacientes con onicomicosis de las uñas de los pies causada por dermatofitos, 27 pacientes fueron tratados con 200 mg de itraconazol diarios, mientras que los 26 restantes fueron tratados con 250 mg de terbinafina diaria durante 3 meses.

Las tasas de curación clínica y micológica lograda para el grupo tratado con

itraconazol fueron del 60,9% y del 64,7% para el grupo tratado con terbinafina.¹⁰

En un estudio con 60 pacientes divididos en 3 grupos, estos fueron tratados con 250 mg de terbinafina, 500 mg de terbinafina una semana al mes y 400 mg de itraconazol durante una semana al mes respectivamente.

En los 3 grupos la respuesta al tratamiento fue similar, sobre el 80% de curación y sin diferencias significativas.¹⁰

En otro estudio se trató a 85 pacientes con 200 mg de itraconazol y a otros 82 con 250 mg de terbinafina durante 4 meses. Al final del mes 12 la tasa de curación clínica para el grupo de la terbinafina fue del 57,8% y del 62,6% para el grupo del itraconazol.

La tasa de curación micológica para la terbinafina fue del 95,3% y del 84,3% para el itraconazol.¹⁰

En un estudio con 151 pacientes con onicomycosis de las uñas de los pies causada por dermatofitos se comparó la eficacia del tratamiento entre 250 mg de terbinafina diarios e itraconazol en pauta intermitente.

La terapia continua con terbinafina mostró superioridad y las tasa de recaída fue muy baja en comparación con la terapia intermitente.¹⁰

En un estudio con 186 pacientes con onicomycosis de las uñas de los pies fueron tratados con 250 mg diarios de terbinafina y otros 186 con 200 mg diarios de itraconazol durante 12 semanas. La diferencia en la eficacia del tratamiento resultó significativa; la tasa de curación clínica y micológica para la terbinafina fue del 73% y del 76%, mientras que la tasa de curación obtenida para el itraconazol fue de un 48% y un 50% respectivamente.¹⁰

Un estudio reciente de 36 casos en niños, con edades entre los 4 y los 17 años, con onicomycosis, tratados en el curso de 12 semanas con itraconazol 200 mg por día o una dosis diaria de terbinafina determinada por el peso corporal, se mostró curación clínica en el 100% de los casos tratados con itraconazol y en el 88% de los casos tratados con terbinafina, siendo el tratamiento con ambos fármacos bien tolerado en la población pediátrica.⁹

Un estudio en la India mostró tasas de curación del 92% frente al 40%, en el transcurso de 4 meses con itraconazol pulsado (400 mg al día durante una semana cada mes) y terbinafina pulsada (250 mg al día durante una semana

cada mes) respectivamente en el tratamiento de la onicomicosis por *Cándida*.⁹

Una mayor tasa de curación del 60% se logro cuando la onicomicosis por *Cándida* fue tratada con 250 mg de terbinafina al día durante 4 meses.⁹

Las tasas de curación para la terbinafina en estudios con grandes muestras de pacientes, en las que la terbinafina se administre en régimen terapéutico continuo son en general mayores que las del itraconazol, así como también parece que son mayores cuando se administra en onicomicosis por dermatofitos.

Numerosos estudios han evaluado a la terbinafina en solitario a fin de encontrar la pauta terapéutica más eficaz:

En un estudio realizado en 1992 se uso la terbinafina en dosis de 250 mg diarios, durante más de 6 meses, con una tasa de curación del 77% para las uñas de los pies.

Estos pacientes fueron evaluados de nuevo después de los 6 meses post-tratamiento, y el 90,9% de los pacientes permanecieron libres de recurrencias.⁴⁸

En otro estudio 12 pacientes recibieron 250 mg diarios de terbinafina diarios durante 48 semanas; después de 3-18 semanas, las muestras de uñas ya detectaban el fármaco en la misma concentración en uñas afectadas y no afectadas. Pero en algunas uñas afectadas los cambios anatómicos dieron como resultado áreas donde el fármaco no obtuvo respuesta, lo que resulto en una persistencia y recurrencia de la infección.

El autor sugiere que otros ensayos que comparen el uso corto de la terbinafina deben llevarse a cabo.⁴⁸

En un estudio con 85 pacientes con infección por dermatofitos micologicamente probada se uso terbinafina 250 mg al día durante 3 meses. La tasa de curación para las uñas del pie fue del 82%, mostrando que un tratamiento con esta dosis durante 3 meses es seguro, efectivo y bien tolerado para tratar la onicomicosis por dermatofitos.⁴⁸

En un estudio se evaluó el tratamiento pulsado con 500 mg al día de terbinafina 7 días al mes, comparado con el tratamiento diario de 250 mg al día, ambos durante 3 meses, y se encontraron resultados similares en ambos grupos. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante 48 semanas, con tasas de

curación del 79% para el grupo de la pauta diaria y del 73,9% para el grupo de la pauta pulsada con diferencias no significativas.⁴⁸

En un estudio multicéntrico se evaluó la tasa de curación clínica y micológica obtenida con 450 mg diarios de terbinafina durante 12 o 24 semanas comparada con placebo. De los 358 pacientes con onicomycosis de las uñas del pie, el 74% logro éxito clínico independientemente de los resultados. Las tasas de curación de los dos grupos tratados con terbinafina fueron del 71% frente al 77% para las 12 y 24 semanas respectivamente.

La recaída se observó en el 11% de los pacientes que respondieron a la terbinafina y ocurrió a los 18-21 meses de cesar el tratamiento.⁴⁸

En un estudio se comparó la dosis diaria de 250 mg frente a la dosis diaria de 500 mg durante una semana al mes en terapia pulsada.

Se mostró la superioridad de la dosis continua de terbinafina en la curación micológica (70,9% frente al 58,7%) curación clínica (44,6% frente al 29,3%) y curación completa (40,5% frente al 28%) y la curación completa de las 10 uñas del pie (25,2% frente al 14,7%).

En ambos regímenes la curación completa de las 10 uñas del pie fue muy baja.⁴⁸

Un estudio evaluó la seguridad y eficacia de 500 mg de terbinafina una vez al día durante 7 días al mes; este régimen fue repetido dos veces.

La terbinafina tópica fue aplicada mientras duro el periodo de tratamiento y después de su finalización hasta la evaluación final (12 meses después del comienzo del tratamiento). La curación completa fue observada en 41 pacientes (74,5%).

Tres pacientes dejaron el tratamiento debido a los efectos adversos de la terbinafina (gastrointestinales y erupción inducida por el fármaco).⁴⁸

Un estudio multicéntrico randomizado con 508 sujetos demostró la curación completa (definida como análisis micológico negativo y uña normal) en el 55% y 26% de los pacientes que recibieron terapia con terbinafina continua o pulsada respectivamente durante 16 semanas, con seguimiento durante 72 semanas.⁹

En un gran ensayo randomizado se mostraron tasas de curación micológica del 70,9% frente al 58,7% con un seguimiento de 18 meses para la terapia

continua con terbinafina frente a la pulsada respectivamente.⁹

Resulta por tanto evidente que la terapia continua de terbinafina es superior a la pulsada y que la dosis de 250 mg diarios durante 3-6 meses parece ser segura y eficaz.

El itraconazol por su parte, también ha sido evaluado en solitario por varios estudios:

En un estudio se evaluó a 75 pacientes con onicomicosis de las uñas de los pies en un régimen de tratamiento con 200 mg diarios de itraconazol una vez al día durante 12 meses, se encontraron estadísticamente resultados significativos cuando se comparaba con el grupo de placebo.

Solo en un 16% de los pacientes del grupo del itraconazol no se apreciaron cambios en la semana 48 después del comienzo de la terapia frente al 74% del grupo de placebo.⁴⁸

En un estudio comparando 100 mg de itraconazol diarios con regímenes intermitentes de 200, 300 o 400 mg al día durante una semana al mes.

El tiempo de tratamiento fue de 4 meses para la onicomicosis de las uñas de los pies .

Nueve meses después de finalizada la terapia los pacientes tratados con el régimen pulsátil de 400 mg lograron mayores tasas de curación (91,3%) frente al 78,4%, 76,2% y 28,6% para la dosis diaria continua de 100 mg, los 300 mg en régimen pulsado y los 200 mg también en régimen pulsado respectivamente.

Los pacientes que lograron mejoría, pero sin curación, fueron tratados durante una semana con 400 mg diarios y obtuvieron un marcado incremento en la tasa de curación.⁴⁸

En un estudio con 44 pacientes con onicomicosis causada por *Cándida albicans* y otras especies de *Cándida*, se usó itraconazol en terapia pulsátil de 400 mg diarios durante 7 días.

La onicomicosis de las uñas de los pies fue tratada con 3 pulsos.

La tasa de curación micológica para las uñas de los pies fue del 90,6%.⁴⁸

Un estudio evaluó dos regímenes de itraconazol para la onicomicosis de las uñas de los pies. Un grupo de pacientes tomó 200 mg 2 veces al día durante una semana al mes durante 3 meses seguido de un solo curso de 200 mg al

día durante una semana después de 3 meses.

El otro grupo recibió 3 pulsos de 200 mg, 2 veces al día, durante una semana, con un intervalo de 5 semanas sin tratamiento, seguido de un solo curso adicional de 200 mg, dos veces al día, una semana, después de 3 meses.

Se hizo seguimiento de los pacientes por encima de los 24 meses desde el comienzo del tratamiento, y la tasa de curación clínica y micológica al final del seguimiento fue del 59,5% para el primer grupo y del 76,3% para el segundo grupo, pero sin diferencias estadísticas.

No se observaron recurrencias desde la finalización del tratamiento hasta el final del periodo de seguimiento.⁴⁸

En un estudio controlado, randomizado, a doble ciego comparando 3 meses de terapia con itraconazol pulsado frente a continuo, se encontró igual curación micológica y mayor curación clínica para el régimen pulsado cuando se comparaba con el continuo.²¹

Una revisión sistemática de estudio pediátrico encontró que la curación completa para el itraconazol era de un 68,4% en el régimen pulsado y de un 87,7% para el régimen continuo.¹⁵

En el itraconazol al contrario que en la terbinafina el régimen terapéutico pulsátil parece ser mejor que el continuo y ofrece más eficacia frente a la onicomicosis por *Cándida*. La dosis más efectiva es de 400 mg de itraconazol una vez al día durante una semana, alternada con un intervalo de 3 semanas sin medicación durante una media de 3-4 meses.

El fluconazol también ha sido evaluado en varios estudios:

En un estudio se evaluó el tratamiento pulsado con fluconazol sin avulsión de la uña en pacientes con onicomicosis de moderada a severa. Once pacientes fueron tratados con 3 regímenes diferentes hasta la curación micológica, 8 recibieron 300 mg una vez a la semana, uno 200 mg una vez a la semana y dos recibieron 100 o 200 mg en días alternos.

Los pacientes con las uñas de los pies afectadas lograron la curación después de una media de tratamiento de 6 meses.

El estudio concluyó que fluconazol es efectivo cuando se usa una vez a la semana y en régimen de días alternos.⁴⁸

Un estudio publicado evaluó 3 dosis diferentes de fluconazol (150, 300 o 450

mg a la semana durante mas de 12 meses) en el tratamiento de la onicomicosis distal subungueal de las uñas del pie. Todos los pacientes tratados con fluconazol mostraron estadísticamente una mejoría significativa comparada con el placebo cuando la clínica mejoraba, la curación clínica y micológica fue analizada al final de la terapia y 6 meses después de esta. Las diferencias entre los grupos de fluconazol no fue significativa. Se logró una mejoría clínica del 86-89% en el grupo de los pacientes tratados con fluconazol frente al 8% del grupo tratado con placebo.⁴⁸

En un estudio para evaluar la eficacia del tratamiento de onicomicosis en las uñas de los pies se administro fluconazol durante un máximo de 12 meses con una dosis de 400 mg una vez por semana.³⁸

La lámina de la uña del primer dedo del pie estaba infectada en todos los pacientes.

Durante el estudio los pacientes recibieron fluconazol en una dosis de 400 mg una vez a la semana para lograr la curación clínica, durante un tiempo máximo de 12 meses. Los pacientes estaban tomando 2 tabletas de 200 mg de fluconazol a la vez, siempre en el mismo día de la semana.

Los pacientes que experimentaron en el curso de tratamiento un aumento en los niveles de transaminasas de más de 2 veces el límite superior de normal fueron excluidos del estudio.

Los efectos secundarios de el fármaco incluyeron trastornos gastrointestinales, aumento transitorio de las enzimas del hígado y lesiones en la piel como el liquen plano.

La duración media del tratamiento en pacientes con recuperación total fue de 9 meses. Los pacientes que tenían una respuesta clínica favorable después de sólo 4 meses de tratamiento habían sufrido de onicomicosis durante 1.5 o 2 años, así como los pacientes con sólo una uña del pie afectada, y con lesiones que ocupaban menos del 50% de la superficie de la lámina ungueal.

Los pacientes que requerían una terapia de 12 meses habían sufrido de onicomicosis de 2 a 25 años y tenían una media de 4 láminas de las uñas de los pies afectados, con lesiones de una extensión de alrededor del 75% de la uña.

Al finalizar el estudio el 66,7% de los pacientes habían logrado la curación clínica y micológica completa, el 21,2% había logrado la curación micológica

pero no así la clínica y el 12,1% no había logrado curación clínica ni micológica, estos pacientes dieron positivo para dermatofitos en KOH y cultivo que fueron identificados como *T. rubrum* en su gran mayoría y *T. mentagrophites*.

De los pacientes que habían obtenido la curación clínica y micológica (66,7%), el 27,3% fue tratado con fluconazol durante 12 meses, el 22,7% durante 10 meses, y el otro 22,7% durante 8 meses. La media de la duración del tratamiento en los pacientes fue de 9 meses.

Los pacientes que no obtuvieron efecto terapéutico en el estudio presentaban onicomycosis distrófica con lesiones que abarcaban más del 75% de la uña. Solo el 4,6% de los pacientes que se curaron tuvo recurrencias a los dos meses de la finalización de la terapia.³⁸

En un estudio con 362 pacientes con onicomycosis de las uñas del pie, se administraron tres protocolos de tratamiento con fluconazol una vez a la semana en dosis de: 150 mg, 300 mg y 450 mg. Al sexto mes la tasa de curación micológica lograda fue de: 53%, 59% y 61% respectivamente.¹⁰

El fluconazol, por tanto, parece ser más eficaz en régimen terapéutico pulsátil de 400-450 mg administrados una vez al día durante una semana al mes entre 6 y 12 meses.

El fluconazol también ha sido comparado en eficacia frente a la terbinafina en un estudio que demostró que 250 mg diarios de terbinafina durante 12 semanas son significativamente más efectivos en términos de curación clínica y micológica que 150 mg a la semana de fluconazol durante 12 o 24 semanas. En el estudio, que tuvo un seguimiento por encima de las 60 semanas, la extensión de uña no afectada se incrementó hasta la semana 24 en el grupo de los pacientes que tomaron fluconazol durante 12 semanas, y hasta la semana 36 en el grupo de los que lo tomaron durante 24 semanas, pero este siguió incrementándose en el grupo de la terbinafina hasta el final (semana 60).⁴⁸

Tabla 1: Fármacos orales en el tratamiento de la onicomicosis podológica.

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
FLUCONAZOL			
Referencia 48	11 pacientes tratados con 300 o 200 mg una vez por semana o 100/200 mg en días alternos para onicomicosis de moderada a severa.	Curación tras una media de 6 meses de tratamiento.	Fluconazol es tan efectivo usado una vez a la semana como en régimen de días alternos.
Ref 48	150,300 o 450 mg por semana durante 12 meses para tratar onicomicosis distal subungueal.	Curación clínica y micológica del 86-90% a los 12 meses y 6 meses después del fin de la terapia frente al 8% del grupo placebo.	El fluconazol posee una alta tasa de efectividad muy superior al placebo para la onicomicosis distal subungueal.
Ref 38	400 mg una vez por semana durante un máximo de 12 meses en onicomicosis en las que la lámina ungueal del primer dedo estaba afectada en todos los pacientes.	La duración media del tratamiento para la recuperación total fue de 9 meses. Los pacientes con respuesta clínica favorable después de sólo 4 meses de tratamiento habían sufrido onicomicosis durante 1,5-2 años, solo tenían una uña afectada o lesiones que ocupaban menos del 50% de la superficie ungueal. Los pacientes que tenían onicomicosis desde hacía 2-2,5 años, con una media de 4 uñas afectadas y lesiones de aproximadamente el 75% requerían 12 meses de terapia. El 66,7% de los pacientes logró la curación clínica y micológica. Sólo el 4,6% de los pacientes tuvo recurrencias a los dos meses de finalizar la terapia.	La duración del tratamiento con 400 mg de fluconazol en terapia pulsada se ve influenciada por el tiempo de padecimiento de la enfermedad y por la extensión y número de lámina/s ungueal/es afectada/s. Las tasas de recurrencia son muy bajas.
Ref 10	Se trato a 362 pacientes con 150,300 o 450 mg una vez a la semana.	Al sexto mes la tasa de curación micológica fue de 53%,59% y 61% respectivamente.	La dosis semanal de 450 mg parece ser más efectiva que el resto.
TERBINAFINA			
Ref 48	250 mg diarios durante más de 6 meses	La tasa de curación para las uñas de los pies fue del 77% y el 20,9% de los pacientes no	La dosis diaria de 250 mg durante 6 meses posee una efectividad

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
		presento recurrencias tras los siguientes 6 meses.	elevada y bajas tasas de recurrencia.
Ref 48	12 pacientes recibieron 250 mg diarios durante 48 semanas	Tras 3-18 semanas la concentración alcanzada era igual en uñas no afectadas y afectadas, pero en estas debido a los cambios anatómicos hubo áreas donde el fármaco no obtuvo respuesta.	Las áreas ungueales afectadas donde el fármaco no obtuvo respuesta provocaron la persistencia y recurrencia de la infección.
Ref 48	Se trató a 85 pacientes con 250 mg diarios durante 3 meses en onicomiosis por dermatofitos.	La tasa de curación fue del 82%.	El tratamiento con 250 mg durante 3 meses es seguro, efectivo y bien tolerado para la onicomiosis por dermatofitos.
Ref 48	500 mg 7 días al mes durante 3 meses comparando con 250 mg diarios durante 3 meses.	Tras un seguimiento de 48 semanas la tasa de curación fue del 79% para el grupo de la pauta diaria y del 73,9% para el grupo de la pauta pulsátil.	250 mg diarios por 3 meses son más efectivos que 500 mg 7 días al mes durante 3 meses.
Ref 48	450 mg diarios durante 12 o 24 semanas comparado con placebo.	La tasa de curación fue del 71% para las 12 semanas y del 77% para las 24 semanas. La recaída fue del 11%, ocurriendo tras los 18-21 meses de cesar el tratamiento.	450 mg diarios durante 24 semanas son más efectivos que durante 12, y ambos regímenes más efectivos que el placebo.
Ref 48	250 mg diarios frente a 500 mg diarios durante una semana al mes	La tasa de curación micológica fue del 70,9% y del 58,7%, clínica del 44,6% y del 29,3%, completa del 40,5% y del 28% y la curación completa de las 10 uñas del pie fue del 25,2% y del 14,7% para el régimen continuo y pulsátil respectivamente.	En ambos regímenes la curación completa de las 10 uñas del pie fue muy baja, pero la dosis continua se muestra superior.
Ref 48	500 mg diarios durante 7 días al mes, repetido dos veces, aplicando además terbinafina tópica durante el tratamiento y hasta la evaluación (12 meses)	El 74,5% de los pacientes logró la curación completa y 3 pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos secundarios (gastrointestinales y erupciones)	La combinación con la terbinafina tópica mejora el tratamiento y lo hace más seguro.
Ref 9	508 pacientes recibieron terapia continua o pulsada respectivamente	Tras un seguimiento de 72 semanas la tasa de curación completa fue del 55% para los	La terapia continua es significativamente más eficaz que

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
	durante 16 semanas.	pacientes con terapia continua y del 26% para la pulsada	la pulsada.
Ref 9	Se comparó la eficacia de la dosis continua frente a la pulsada.	Tras un seguimiento de 18 meses las tasas de curación micológica fueron del 70,9% y del 58,7% para la terapia continua y pulsada respectivamente.	La terapia continua obtiene tasas de curación micológica más elevadas que la pulsada.
GRISEOFULVINA vs TERBINAFINA Ref 48	En 195 pacientes con infección severa por dermatofitos se comparó el régimen con 250 mg diarios de terbinafina durante 24 semanas frente a 1000 mg diarios con griseofulvina durante 48 semanas.	En el 67% de los pacientes del grupo de la terbinafina el tratamiento fue efectivo, frente al 56% del grupo de la griseofulvina. Tras 24 semanas de seguimiento las tasas de curación habían descendido a un 60% en el grupo de la terbinafina y a un 39% en el grupo de la griseofulvina.	Los resultados muestran la superioridad de la terapia a largo plazo con terbinafina aún utilizando una alta dosis de griseofulvina en el tratamiento de la onicomiosis de las uñas de los pies.
FLUCONAZOL vs TERBINAFINA Ref 48	250 mg de terbinafina diarios comparados con 150 mg a la semana de fluconazol durante 12 o 24 semanas con un seguimiento por encima de las 60 semanas.	La extensión de uña no afectada se incrementó hasta la semana 24 en el grupo que tomo fluconazol durante 12 semanas,y hasta la semana 36 en el grupo que lo tomo durante 24 semanas,pero siguió incrementándose en el grupo de la terbinafina hasta la semana 60.	La dosis diaria de 250 mg de terbinafina durante 12 semanas es más eficaz en términos de curación clínica y micológica que 150 mg a la semana de fluconazol durante 12 o 24 semanas.
ITRACONAZOL			
Ref 48	A 75 pacientes se les dio 200 mg diarios durante 12 meses frente al grupo placebo.	Sólo en un 16% de los pacientes del grupo del itraconazol no se apreciaron cambios en la semana 48 tras el comienzo de la terapia frente al 74% del grupo placebo.	El itraconazol en régimen de 200 mg diarios durante 12 meses posee una alta eficacia.
Ref 21	Régimen pulsado frente al continuo durante 3 meses.	Se encontró igual curación micológica en ambos y mayor curación clínica para el régimen pulsado cuando se comparaba con el continuo.	El régimen pulsado es más eficaz que el continuo en cuanto a curación clínica.
Ref 21	En un estudio pediátrico se comparó el régimen pulsado frente al continuo.	La tasa de curación completa para el régimen pulsado fue del 68,4% y del 87,7% para el régimen continuo.	El régimen continuo es más eficaz que el pulsátil,con mayores tasas de curación completa.

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Ref 48	100 mg diarios frente a 200,300 o 400 mg al día durante una semana al mes por 4 meses.	Tras 9 meses el grupo tratado con el régimen pulsátil de 400 mg logró tasas de curación del 91,3% frente al 78,4%,76,2% y 28,6% para la dosis continua de 100 mg, los 300 y los 200 mg en regímenes pulsátiles respectivamente.	El régimen pulsátil con 400 mg al día durante una semana al mes se muestra superior a los otros regímenes pulsátiles y a la terapia continua.
Ref 48	A 44 pacientes con onicomycosis por <i>Cándida Albicans</i> se les administraron 400 mg diarios durante 7 días al mes con 3 pulsos.	La tasa de curación micológica fue del 90,6%. La tasa de curación completa fue del 53,1%.	El régimen de 400 mg en pauta pulsátil se muestra altamente eficaz para la onicomycosis por <i>Cándida Albicans</i> .
Ref 48	-Un grupo recibió 200 mg diarios 2 veces al día durante una semana al mes por 3 meses, seguido de un solo curso de 200 mg diarios durante una semana tras 3 meses. -Otro grupo recibió 3 pulsos de 200 mg 2 veces al día durante una semana con un intervalo de 5 semanas sin tratamiento, seguido de un solo curso adicional de 200 mg dos veces al día durante una semana después de 3 meses.	Tras un seguimiento de más de 24 meses la tasa de curación clínica y micológica fue del 59,5% para el primer grupo y del 76,3% para el segundo grupo. No se observaron recurrencias desde la finalización del tratamiento hasta el final del periodo de seguimiento.	El tratamiento con 3 pulsos de 200 mg 2 veces al día durante una semana, con un intervalo de 5 semanas sin tratamiento, seguido de la administración tras 3 meses de 200 mg dos veces al día durante una semana se muestra más eficaz.
ITRACONAZOL vs GRISEOFULVINA Ref 48	Se trató a 61 pacientes con onicomycosis en uñas de pies y manos con 100 mg diarios de itraconazol o 500 mg diarios de griseofulvina durante un periodo de 6 a 9 meses.	En el grupo del itraconazol el 73% de los pacientes permaneció curado durante el periodo de seguimiento frente al 71% del grupo de la griseofulvina, pero este grupo tuvo un gran número de abandonos, lo que hacía difícil evaluar la recurrencia real de los síntomas.	Los autores concluyen que ambos fármacos son igualmente efectivos, pero el grupo del itraconazol continuó mejorando después de la finalización del tratamiento.
ITRACONAZOL vs TERBINAFINA			
Ref 10	A 53 pacientes se les dividió en 2 grupos: a 27 se les trató con 200 mg	La tasa de curación clínica y micológica para el grupo tratado con itraconazol fue del 60,9%	La dosis diaria de 250 mg de terbinafina se muestra más eficaz

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
	de itraconazol diarios,y a los 26 restantes con 250 mg de terbinafina diaria durante 3 meses.	y del 64,7% para el grupo tratado con terbinafina.	que la dosis de 200 mg de itraconazol diaria.
Ref 10	60 pacientes divididos en 3 grupos fueron tratados con 250 y 500 mg de terbinafina y 400 mg de itraconazol una semana al mes respectivamente.	En los 3 grupos la respuesta al tratamiento fue similar,sobre el 80% de curación y sin diferencias significativas.	Las dosis diarias de 250 y 500 mg de terbinafina y 400 de itraconazol una semana al mes poseen similar eficacia.
Ref 10	Se trato a 85 pacientes con 200 mg de itraconazol y a 82 con 250 mg de terbinafina durante 4 meses.	Al final de mes 12 la tasa de curación clínica para el grupo de la terbinafina fue de 57,8% y de 62,6% para el grupo de Itraconazol. La tasa de curación micológica para la terbinafina fue del 95,3% y del 84,3% para el itraconazol.	La terbinafina pese a tener una tasa de curación clínica menor que el itraconazol, posee una tasa de curación micológica mayores que la del itraconazol.
Ref 10	En 151 pacientes se comparo la eficacia de 250 mg diarios de terbinafina y de itraconazol en pauta intermitente.	La terapia continua con terbinafina mostró superioridad y la tasa de recaída fue muy baja en comparación con la terapia intermitente.	250 mg diarios de terbinafina son más eficaces que 250 mg de itraconazol en pauta intermitente.
Ref 10	A 186 pacientes se les trato con 250 mg diarios de terbinafina y a otros 186 con 200 mg diarios de itraconazol,durante 12 semanas.	La tasa de curación clínica y micológica para la terbinafina fue del 73% y 76%,mientras que la tasa de curación obtenida para el itraconazol fue de un 48% y 50% respectivamente.	250 mg diarios de terbinafina son más eficaces tanto clínica como micologicamente que 200 mg diarios de itraconazol.
Ref 9	36 niños fueron tratados durante 12 semanas con 200 mg de itraconazol diarios o una dosis diaria de terbinafina determinada por el peso corporal.	La curación clínica en el grupo del itraconazol fue del 100% y del 88% en los casos tratados con terbinafina,siendo el tratamiento con ambos fármacos bien tolerado en la edad pediátrica.	El tratamiento durante 12 semanas con 200 mg de itraconazol diario se muestra clinicamente superior en niños que la terbinafina en régimen diario.
Ref 9	400 mg de itraconazol diarios durante una semana al mes frente a 250 mg diarios de terbinafina durante una semana al mes para la onicomicosis por Cándida.	La tasa de curación fue del 92% para el itraconazol frente al 40% para la terbinafina.	El itraconazol se muestra muy superior a la terbinafina en el tratamiento de la onicomicosis por Cándida.

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>GRISEOFULVINA KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, TERBINAFINA Y FLUCONAZOL</p> <p>Ref 48</p>	<p>Se evaluó a 59 pacientes con onicomicosis por <i>S.brevicaulis</i> con uno de estos regímenes: -Griseofulvina 600 mg 2 veces al día durante 12 meses. -Ketoconazol 200 mg al día durante 4 meses. -Itraconazol en 3 pulsos,cada uno de ellos de 200 mg diarios 2 veces al día durante una semana al mes. -Terbinafina 250 mg diarios durante 12 semanas. -Fluconazol 150 mg diarios durante 12 semanas.</p>	<p>La curación completa se dio 12 meses después del comienzo de la terapia y fue de: 0/11 para griseofulvina, 8/12 para ketoconazol, 12/12 para itraconazol, 11/12 para terbinafina y 8/12 para fluconazol.</p>	<p>El itraconazol y la terbinafina son los agentes orales más efectivos con un perfil de beneficio-riesgo favorable para el tratamiento de la onicomicosis por <i>S.brevicaulis</i>.</p>

Terapia combinada

Se ha sugerido que una combinación de tratamientos antifúngicos tópicos y sistémicos para la onicomycosis proporciona más sinergia antimicrobiana, mayor espectro antimicótico con mayor actividad fungicida, mayores tasas de curación, la supresión de mutaciones resistentes y la mejora de la tolerabilidad y de la acción (Tabla 2).⁹

Los dermatofitos, hongos no dermatofitos y levaduras muestran distinta susceptibilidad a terbinafina, itraconazol y fluconazol orales. Esta diferente susceptibilidad sugiere que una terapia oral combinada de antifúngicos podría hacer el tratamiento más efectivo contra onicomycosis mixtas o resistentes.²

Un estudio multicéntrico, randomizado y controlado muestra que en el tratamiento de la onicomycosis de las uñas del pie por dermatofitos con la matriz afectada, la amorolfina al 5% en laca de uñas una vez a la semana durante 12 meses en combinación con 250 mg de terbinafina oral al día durante 3 meses era más efectiva que la terbinafina oral sola durante 3 meses.⁹

Un estudio realizado en 2005 comparó la eficacia del tratamiento con 250 mg de terbinafina diaria durante 16 semanas en monoterapia con la terapia combinada de 250 mg diarios de terbinafina durante 16 semanas y ciclopirox al 8% en solución de laca de uñas durante 9 meses. La tasa de curación micológica fue del 64,7% para la monoterapia y del 88,2% para la terapia combinada.¹⁰

En 2002 en un ensayo clínico, multicéntrico, abierto se 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), obteniéndose unas tasas de curación clínica y micológica a las 24 semanas de tratamiento del 94% para la terapia combinada, frente al 69% para el tratamiento oral único.⁶

En un estudio de 59 casos de onicomycosis por no dermatofitos, una significativamente mayor tasa de curación (aproximadamente del 60%) fue observada con la combinación de un tratamiento tópico y la avulsión quirúrgica

comparada con la monoterapia con terbinafina o itraconazol que demostraba tasas de curación de aproximadamente solo del 20-40% dependiendo de la especie.⁹

Los efectos adversos de la terapia tópica para la onicomycosis son leves por lo que merece la pena combinarla con la sistémica, pudiendo resultar una buena opción para asegurar la curación completa del paciente en aquellos casos en que las circunstancias personales de este lo permitan.

La asociación de dos antifúngicos orales se ha considerado con precaución dada la posibilidad de aumentar la hepatotoxicidad, la nefrotoxicidad u otros efectos secundarios.⁶

Dos estudios comparativos han estudiado la combinación de los antifúngicos orales de itraconazol y terbinafina para el tratamiento de la uña del dedo gordo del pie. Un estudio que estudiaba la administración secuencial de los dos tratamientos frente a otra investigación con los tratamientos superpuestos.²

El tratamiento secuencial pulsado con itraconazol y terbinafina de entre 12 y 16 semanas resultó en unas tasas de curación mayores que la terbinafina sola ;mientras que los tratamientos que se solapan con itraconazol y terbinafina continua durante 6 semanas, resulto en unas tasas de curación similares al itraconazol pulsado o la terbinafina continua durante 12 semanas.

La eficacia de la curación de la onicomycosis al combinar 2 antifúngicos sistémicos funciona,pero quizás el alto riesgo de efectos adversos haga que no sea la opción más adecuada por lo que deberían explorarse otras opciones antes.

En una revisión reciente se concluye que la terapia sistémica y/o tópica combinada con el periódico desbridamiento o avulsión química o quirúrgica de la uña puede ser la mejor opción en el tratamiento de la onicomycosis por hongos no dermatofitos.⁹

Una triple terapia usando la avulsión parcial mecánica con urea al 40% /1% de bifonazol seguida de bifonazol tópico al 1% y griseofulvina oral, mostró mayores tasas de curación completa (43,7%) que la doble terapia obtenida

reemplazando griseofulvina por placebo (10%).²

No hay que excluir la posibilidad de combinar además de la terapia tópica y sistémica con la avulsión o el desbridamiento de la lámina ungueal, ya que puede resultar de gran utilidad en onicomycosis recalcitrantes.

Fármacos tópicos

Todavía las tasas de curación clínica para el tratamiento tópico de la onicomycosis van del 2% al 40%.⁵³

Los pacientes mejor adaptados para monoterapia tópica tienen pocas uñas afectadas, sin participación de la matriz, con participación limitada a la mitad distal de la lamina, o una contraindicación a la terapia oral.²¹

Los antifúngicos tópicos son recomendados para los niños por sus uñas delgadas y de rápido crecimiento.⁴³

Los azoles y la amorolfina tienen un amplio espectro de actividad antifúngica y son muy potentes frente a dermatofitos y cándidas.³

Por ejemplo, el efinaconazol es un agente antimicótico triazol que tiene menor afinidad por la queratina que los otros azoles.³

Un estudio reciente muestra que el uso de laca de uñas no reduce la penetración de la solución de efinaconazol al 10%, lo cual es muy importante para los pacientes femeninos que no quieren mostrar las uñas afectadas cuando llevan sandalias o van a la playa.⁷

En uno de los estudios descritos en la literatura se administró efinaconazol solución al 10% (con o sin semi-oclusión), solución de efinaconazol al 5%, o vehículo en pacientes con onicomycosis subungueal distal y lateral que afectan a por lo menos una uña del primer dedo del pie.

El objetivo fue la onicomycosis distal y lateral subungueal de leve a moderada, con un 20-50% de afectación de la uña, sin picos, matriz o lúnula afectada, con una superficie mayor de 3 mm de uña no afectada desde el pliegue proximal, con un espesor menor de 3 mm, y cultivo micológico confirmado para dermatofitos o infección mixta de dermatofitos/ Cándida (KOH y cultivo). Todas las uñas afectadas fueron tratadas diariamente durante 36 semanas con una 4

semanas de seguimiento.

Las tasas de curación micológica de los grupos de tratamiento fueron del 83-87%, con curación completa(curación micológica y afectación ungueal del 0%) y tasas de 15,8 al 25,6% frente al 9,1% de los pacientes tratados con vehículo.⁵³

Ensayos duplicados en fase III llevados a cabo para el eficonazol al 10% con participantes con confirmación micológica de onicomycosis subungueal distal y lateral (25-50% de la lámina ungueal afectada) recibieron aleatoriamente efinaconazol o vehículo una vez al día durante 48 semanas.

El seguimiento fue llevado a cabo durante 4 semanas sucesivas y las medidas del resultado se evaluaron en la semana 52.

La primera medida del resultado fue la curación completa: la tasa de curación completa fue del 17,8% y del 15,2% de los participantes que recibieron efinaconazol y del 3,3% y el 5,5% de los participantes que recibieron vehículo. Los efectos adversos del tratamiento fueron leves y se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.⁵¹

Las alilaminas como por ejemplo la terbinafina,son fuertemente activas frente a dermatofitos pero tienen solo una acción suave contra las candidas.³

La terbinafina ha sido estudiada en un ensayo aleatorizado abierto de 1.029 pacientes que comparó durante cuarenta y ocho semanas el tratamiento con terbinafina y amorolfina al 5%. La terbinafina se aplicó diariamente, y la amorolfina al 5% en laca se aplicó dos veces por semana. En la semana 52, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. Las tasas de curación micológica fueron del 16,2% para la terbinafina y 15,7% para la amorolfina.⁵³

Sin embargo. ensayos clínicos en adultos han demostrado buena eficacia con amorolfina en monoterapia, con una tasa de curación micológica que van desde 60-76% y la tasa de curación completa algo inferior, que varía entre 12.7-54%.²¹

La TDT-067 es una terbinafina formulada en transferencia en una

concentración de 15 mg/ml.

In vitro la capacidad de la terbinafina en transferencia muestra un incremento de la eficacia sobre la terbinafina sola para *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, y *Trichophyton rubrum* resistente a la terbinafina.⁵¹

En un estudio de fase II, llevado a cabo en participantes con confirmación micológica de onicomiosis bilateral de la uña del primer dedo del pie, los participantes aplicaron TDT-O67 a las uñas y piel circundante dos veces al día durante 12 meses. La media de los resultados se evaluó en la semana 48. La tasa de curación micológica fue del 38%, además, el 9% de los participantes logró un crecimiento de uña sana mayor de 5mm y el 24 % logro un crecimiento de uña sana mayor de 2 mm. Los efectos adversos fueron de leves a moderados y se resolvieron con la interrupción del tratamiento.⁵¹

En cuanto al ciclopirox, los ensayos clínicos en adultos han mostrado una eficacia modesta, con una tasa de curación micológica para la formulación tradicional que van desde 29-36% y una tasa de curación completa desde 5.5 a 8.5%.²¹

La laca de ciclopirox al 8% una vez al día ha demostrado ser más efectiva que el placebo en el tratamiento de la onicomiosis de las uñas de los pies (34% de curación micológica frente al 10% con placebo y curación clínica del 8% frente al 1% con placebo).⁹

En un ensayo no comparativo se evaluó la aplicación diaria de ciclopirox durante 9 meses en 36 pacientes con onicomiosis subungueal distal y lateral u onicomiosis subungueal lateral en 2-4 uñas de los pies, con la uña del primer dedo como objeto de estudio. Después de 9 meses, 17 pacientes mostraron mejoría clínica y/o la curación micológica (KOH y cultivo negativo), y ocho de los pacientes tenían curación completa.

Los autores observaron que la edad del paciente y la duración de la enfermedad parecían influir. Se observó el éxito del tratamiento, y la ausencia de reacciones adversas. En general, el ciclopirox al 8% en laca de uñas parece ser eficaz en el tratamiento de la onicomiosis de las uñas de leve a moderada.⁵³

En ensayos clínicos de fase III, las tasas de curación micológica (definidas como KOH y cultivo negativo) fueron de un 60% a un 76% para la amorolfina y de un 29% a un 36% para el ciclopirox, mientras que las tasas de curación completa (curación micológica y afectación de la uña menor a un 10%) fueron de un 38-62% y de un 7-12% con amorolfina y ciclopirox respectivamente.¹³

Otra formulación tópica, el Tavaborol, tiene un amplio espectro de actividad con potencia similar al ciclopirox.³

Los primeros ensayos clínicos en fase III mostraron una tasa de curación completa de 6,5% en comparación con el 0,5% tratado con el vehículo.

El Cultivo de hongos fue negativo después de 52 semanas de tratamiento en el 87% de los pacientes frente al 47,9% de los tratados con placebo.²¹

Dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, a doble ciego, randomizados, vehículo-controlados, llevados a cabo con tavaborol aplicado diariamente, durante 48 semanas, observaron en la semana 52, la curación completa en el 6,5% de los pacientes tratados con tavaborol en comparación con el 0,5% del grupo tratado con vehículo en uno de los ensayos, y en 9,1% de los participantes en el grupo tratado con tavaborol en comparación con el 1,5% del grupo tratado con vehículo en el segundo ensayo.

Las tasas de curación micológica (definida como KOH y cultivo negativo) fueron mayores en el grupo del tavaborol en comparación con el del vehículo (el 31,1 frente al 7,2% en el estudio 1 y el 35,9 frente al 12,2% en el estudio 2).

Por último, la completa o casi completa tasa de curación, medida como menos del 10% de la uña involucrada y resultados micológicos negativos, fueron mayores en los participantes tratados con tavaborol que en el grupo de vehículo (15,3 frente al 1,5% en el estudio 1 y el 17,9 frente al 3,9% en el estudio 2).⁵³

Las formulaciones tópicas para tratar la onicomicosis no han demostrado tener unas tasas de curación realmente efectivas, aunque suponen una alternativa relativamente inocua ya sea en la terapia combinada con un antifúngico oral o en monoterapia en casos en que la extensión y gravedad de uña afectada sea

pequeña o en casos en los que la terapia oral no sea viable para el paciente.

Los fármacos tópicos parecen tener una eficacia similar entre ellos, viéndose influida está ligeramente por la concentración del principio activo en la formulación.

Sin embargo en el campo de la terapia tópica se están realizando importantes avances con la creación de nuevas formulas que parecen mostrar resultados prometedores en los ensayos.

Considerando pues, los resultados procedentes de la literatura se puede considerar que los fármacos orales son mucho más efectivos para tratar la onicomycosis que los tópicos, aunque en detrimento los primeros poseen mayor número de interacciones y efectos adversos, por lo que su receta requiere una cuidada historia clínica del paciente para valorar si es adecuado, teniendo en cuenta que la terbinafina, el fluconazol y el itraconazol son los fármacos mejor valorados en la literatura.

La terbinafina parece ser la mejor alternativa cuando el agente etiológico de la onicomycosis son los dermatofitos, lo cual suele ser lo común en la onicomycosis de las uñas de los pies, mientras que el fluconazol y el itraconazol quizás sean más efectivos contra la onicomycosis por *Candida* y por no dermatofitos, aunque la literatura también los encuentra en muchas ocasiones eficaces para tratar la onicomycosis por dermatofitos.

En cuanto a la terapia tópica, no se observan resultados muy exitosos en las distintas formulaciones, sin embargo, su asociación con los fármacos orales aumenta notablemente la eficacia del tratamiento contra la onicomycosis y debido además a sus pocos efectos adversos, la combinación de la terapia oral y tópica parece la mejor opción en el caso de que las condiciones del paciente lo permitan.

Tabla 2: Fármacos tópicos y terapia combinada en el tratamiento de la onicomicosis podológica.

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
AMOROLFINA Y TERBINAFINA ORAL			
Referencia 9	Se trató la onicomicosis por dermatofitos con afectación de la matriz con amorolfina al 5% en laca de uñas aplicada una vez a la semana durante 12 meses en combinación con 250 mg de terbinafina oral diaria durante 3 meses frente a la monoterapia con terbinafina.	La terapia combinada resultó más efectiva que la terbinafina oral sola durante 3 meses.	La combinación de amorolfina y terbinafina oral tiene mayor efectividad que la terbinafina oral sola para el tratamiento de la onicomicosis por dermatofitos con afectación de la matriz ungueal.
AMOROLFINA Y TERBINAFINA TÓPICA Ref 53	Se trató a 1029 pacientes durante 48 semanas con terbinafina tópica y amorolfina al 5%. La terbinafina tópica se aplicó diariamente y la amorolfina 2 veces por semana.	Las tasas de curación micológica fueron del 16,2% para la terbinafina y del 15,2 para la amorolfina.	Ambas formulaciones tópicas muestran unas bajas tasas de eficacia micológica, aun siendo ligeramente mayor la de la terbinafina.
AMOROLFINA E ITRACONAZOL Ref 6	Terapia combinada con laca de amorolfina al 5% durante 24 semanas e itraconazol oral durante 12 semanas, frente a itraconazol oral solo durante 12 semanas.	A las 24 semanas de tratamiento las tasas de curación clínica y micológica fueron de 94% para la terapia combinada frente al 69% para la terapia oral única.	La terapia combinada de amorolfina e itraconazol se muestra más eficaz que la monoterapia con itraconazol.
CICLOPIROX			
Ref 53	Ciclopirox laca de uñas diariamente durante 9 meses en 36 pacientes con onicomicosis subungueal distal y lateral u onicomicosis subungueal lateral en 2-4 uñas de los pies, con la uña del primer dedo como objeto de estudio.	Después de 9 meses 17 pacientes mostraron mejoría clínica y/o la curación micológica (KOH y cultivo negativo) y 8 de los pacientes tenían la curación completa.	Ciclopirox al 8% en laca de uñas parece ser eficaz en el tratamiento de la onicomicosis de leve a moderada. Se observó el éxito del tratamiento y la ausencia de reacciones adversas. La edad del paciente y la duración de la

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			enfermedad parecían influir en el tratamiento.
CICLOPIROX Y AMOROLFINA Ref 13	En ensayos clínicos de fase III se comparó la eficacia de ciclopirox frente a amorolfina.	Las tasas de curación micológica para la amorolfina fueron de un 60% a un 76% y de un 29% a un 36% para el ciclopirox, mientras que las tasas de curación completa (curación micológica y afectación de la uña menor a un 10%) fueron de un 38%-62% para la amorolfina y de un 7-12% para ciclopirox.	La amorolfina se muestra muy superior a el ciclopirox tanto en curación micológica como completa.
CICLOPIROX Y TERBINAFINA Ref 10	Se compararon 250 mg de terbinafina diaria oral durante 16 semanas en monoterapia con la terapia combinada de ciclopirox al 8% en solución de laca durante 9 meses y 250 mg diarios de terbinafina durante 16 semanas.	La tasa de curación micológica fue del 64,7% para la monoterapia y del 88,2 para la terapia combinada.	La terapia combinada se muestra superior frente a la monoterapia.
TERBINAFINA EN TRANSFERENCIA (TDT-067) Ref 51	En participantes con onicomicosis bilateral de la uña del primer dedo del pie, se aplicó TDT-067 a las uñas y piel circundante 2 veces al día durante 12 meses.	La media de los resultados se evaluó en la semana 48; la tasa de curación micológica fue del 38%, además el 9% de los participantes logró un crecimiento de uña sana mayor de 5 mm y el 24% mayor de 2 mm. Los efectos adversos fueron de leves a moderados y se resolvieron con la interrupción del tratamiento.	La tdt-067 se perfila como una alternativa más eficaz que las tradicionales formulaciones tópicas para onicomicosis, con efectos adversos de leves a moderados.
EFINACONAZOL Ref 53	Se administró efinaconazol al 10% (con o sin semi-oclusión), solución de efinaconazol al 5% o vehículo en pacientes con onicomicosis subungueal distal y lateral que afectasen a por lo menos una uña	Tras 40 semanas de seguimiento las tasas de curación micológica fueron del 83-87% de curación completa (curación micológica y afectación ungueal del 0%) y del 15,8 al 25,6 frente al 9,1% de los pacientes tratados con vehículo.	El efinaconazol en solución al 10% se muestra muy efectivo y con una superioridad manifiesta sobre la solución al 5% y el vehículo para el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal y lateral que

FÁRMACOS	DOSIS Y PAUTA TERAPEÚTICA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
	del primer dedo del pie durante 36 semanas.		afecte al menos a una uña del primer dedo del pie.
Ref 51	En un ensayo en fase III en participantes con onicomicosis subungueal distal y lateral (con el 25-50% de lámina afectada) se les administró efinaconazol al 10% en solución o vehículo una vez al día durante 48 semanas. El seguimiento fue llevado a cabo durante 4 semanas sucesivas.	Las medidas del resultado se evaluaron en la semana 52; la tasa de curación completa fue de 17,8% y 15,2% en los participantes que recibieron efinaconazol y de 3,3% y 5,5% en los que recibieron vehículo. Los efectos adversos fueron leves y se resolvieron con la interrupción del tratamiento.	El efinaconazol al 10% en solución aplicado una vez al día durante 48 semanas se muestra superior al placebo en onicomicosis subungueal distal y lateral con un 25-50% de lámina ungueal afectada.
TAVABOROL			
Ref 53	En un ensayo clínico de fase III se aplicó tavaborol diariamente durante 48 semanas.	En la semana 52 la curación completa se dio en el 6,5% de los pacientes tratados con tavaborol frente al 0,5% tratado con vehículo. Las tasas de curación micológica fueron del 31,3% en el grupo de tavaborol y de 7,2% en el grupo del vehículo.	El tavaborol en solución aplicado diariamente durante 48 semanas es más eficaz que el vehículo. Los efectos adversos fueron además leves.
Ref 53	En un ensayo clínico de fase III se aplicó tavaborol diariamente durante 48 semanas.	En la semana 52 la curación completa se dio en el 9,1% de los pacientes tratados con tavaborol frente al 1,5% de los tratados con vehículo. Las tasas de curación micológica fueron del 35,9% en el grupo de tavaborol y de 12,2% en el grupo de vehículo. Los efectos adversos más comunes fueron exfoliación en el sitio de aplicación, uña encarnada y eritema y dermatitis en el sitio de aplicación.	El tavaborol en solución aplicado diariamente durante 48 semanas es más eficaz que el vehículo. Los efectos adversos fueron además leves.

V. CONCLUSIONES

En base a los objetivos que se han propuesto y a la revisión de la literatura se detallan las conclusiones realizadas:

CONCLUSIÓN GENERAL

1. Existen numerosos estudios en la literatura en los que se trata la eficacia de los tratamientos farmacológicos utilizados en la onicomycosis podológica.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

2. Los antimicóticos orales más efectivos para el tratamiento de la onicomycosis en podología según la literatura son la terbinafina, el fluconazol y el itraconazol.

3. La terapia combinada de antimicóticos orales como terbinafina e itraconazol, y antimicóticos tópicos como amorolfina y ciclopirox ofrece, según la literatura revisada, una eficacia mayor que su administración por separado.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Naumann S, Meyer JP, Kiesow A, Mrestani Y, Wohlrab J, Neubert RH. Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as *in vitro* and *ex vivo* model systems. *J Control Release*. 2014 Apr 28; 180: 60- 70.
2. Gupta AK, Paquet M. Improved efficacy in onychomycosis therapy. *Clin Dermatol*. 2013 Sep- Oct; 31 (5) :555- 63.
3. Elsayed MM. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective. *J Control Release*. 2015 Feb 10; 199: 132- 44.
4. Zaikovska O, Pilmane M, Kisis J. Morphopathological aspects of healthy nails and nails affected by onychomycosis. *Mycoses*. 2014 Sep; 57 (9): 531- 6.
5. Chacon A, Franca K, Fernandez A, Nouri K. Psychosocial impact of onychomycosis: a review. *Int J Dermatol*. 2013 Nov; 52 (11): 1300- 7.
6. Llambrich A, Lecha M. Current treatment of onychomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2002 Sep; 19 (3): 127- 9.
7. LaSenna CE, Tosti A. Patient considerations in the management of toe onychomycosis- role of efinaconazol. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jun 30; 9: 887- 91.
8. Iorizzo M. Tips to treat the 5 most common nail disorders: brittle nails, onycholysis, paronychia, psoriasis, onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2015 Apr; 33 (2): 175- 83.
9. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014 Nov; 171 (5): 937- 58.
10. Pajaziti L, Vasili E. Treatment of Onychomycosis - a Clinical Study. *Med Arch* 69 (3): 173- 6.

11. Martínez E, Ameen M, Tejada D, Arenas R. Braz J Infect Dis. Microsporum spp onychomycosis: disease presentation, risk factors and treatment responses in an urban population. 2014 Mar- Apr; 18 (2): 181- 6.
12. Azambuja CV, Pimmel LA, Klafke GB, Xavier MO. Onychomycosis: clinical, mycological and *in vitro* susceptibility testing of isolates of Trichophyton rubrum. An Bras Dermatol. 2014 Jul- Aug; 89 (4): 581- 6.
13. Gupta AK, Daigle D. Tavaborole (AN- 2690) for the treatment of onychomycosis of the toenail in adults. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Jul; 12 (7): 735- 42.
14. Gupta AK, Daigle D. Potential role of tavaborole for the treatment of onychomycosis. Future Microbiol. 2014; 9 (11): 1243- 50.
15. Ribeiro CS, Zaitz C, Framil VM, Ottoboni TS, Tonoli MS, Ribeiro RP. Descriptive study of onychomycosis in a hospital in Sao Paulo. Braz J Microbiol. 2015 Jun 1; 46 (2): 485- 92.
16. Gupta AK, Sibbald RG, Andriessen A, Belley R, Boroditsky A, Botros M, et al. Toenail Onychomycosis- A Canadian Approach With a New Transungual Treatment: Development of a Clinical Pathway. J Cutan Med Surg. 2015 Sep-Oct; 19 (5): 440- 9.
17. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. Expert Opin Investig Drugs. 2014 Jan; 23 (1): 97- 106.
18. Ghannoum M, Isham N. Fungal nail infections (onychomycosis): a never-ending story? PLoS Pathog. 2014 Jun 5; 10 (6): e1004105.
19. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmons NW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. Br J Dermatol 1998 Oct; 139: 665- 71.
20. Arrese JE, Valverde JC, Pierard GE. Revisiting the epidemiology of onychomycoses. Rev Iberoam Micol. 2005 Sep; 22 (3): 163- 6.
21. Feldstein S, Totri C, Friedlander SF. Antifungal therapy for onychomycosis in

children. Clin Dermatol. 2015 May- Jun; 33 (3): 333- 9.

22. Kim DM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis in children: an experience of 59 cases. Ann Dermatol. 2013 Aug; 25 (3): 327- 34.

23. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schetchtman RC, Trope BM, Carneiro S. et. Superficial mycoses in inmunodepressed patients (AIDS). Clin Dermatol 2010 Mar 4; 28 (2): 217- 25.

24. Gregory N. Special patients populations: onychomycosis in the HIV- positive patient. J An Acad Dermatol 1996 Sep; 35 (3 Pt 2): S13- 16.

25. Yue X, Li Q, Wang H, Sun Y, Wang A, Zhang Q, et al. An ultrastructural study of *Trichophyton rubrum* induced onychomycosis. BMC Infect Dis. 2015 Nov 17; 15: 532.

26. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection: Diagnosis and Management. 4^a edn. Chichester: Wiley- Blackwell, 2012.

27. Rose AE. Therapeutic update: Onychomycosis. J Drugs Dermatol. 2014 Oct;13 (10): 1173- 5.

28. Verrier J, Bontems O, Baudraz-Rosselet F, Monod M. Oral terbinafine and itraconazole treatments against dermatophytes appear not to favor the establishment of *Fusarium spp* in nail. Dermatology. 2014; 228 (3): 225- 32.

29. Gupta AK, Drummond- Main C, Cooper EA et al. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. J Am Acad Dermatol 2012 Mar; 66 (3): 494- 502.

30. Elkeeb R, Hui X, Murthy N, Maibach HI. Emerging topical onychomycosis therapies- quo vadis?. Expert Opin Emerg Drugs. 2014 Dec;19 (4): 489- 95.

31. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onychomycosis: multicentre epidemiological, clinical and mycological study. Rev Iberoam Micol. 2012 Jul- Sep; 29 (3): 157- 63.

32. Shemer A, Sakka N, Baran R, Scher R, Amichai B, Norman L, et al. Clinical

comparison and complete cure rates of Terbinafine efficacy in affected onychomycotic toenails. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar; 29 (3): 521-6.

33. Shemer A, Gupta AK, Farhi R, Daigle D, Amichai B. When is onychomycosis onychomycosis? A cross-sectional study of fungi in normal-appearing nails. *Br J Dermatol*. 2015 Feb; 172 (2): 380-3.

34. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2013 Dec 1; 88 (11): 762-70.

35. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov; 28 (11): 1480-91.

36. Hay RJ, Jones RM. New molecular tools in the diagnosis of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010 Mar 4; 28 (2): 190-6.

37. Barak O, Asarch A, Horn T. PAS is optimal for diagnosing onychomycosis. *J Cutan Pathol* 2010 Oct; 37 (10): 1038-40.

38. Hryniewicz-Gwóźdź A, Plomer-Niezgoda E, Kalinowska K, Czarnecka A, Maj J, Jagielski T. Efficacy of fluconazole at a 400 mg weekly dose for the treatment of onychomycosis. *Acta Derm Venereol*. 2015 Feb; 95 (2): 251-2.

39. Capriotti K, Capriotti JA. Onychomycosis treated with a dilute povidone-iodine/ dimethyl sulfoxide preparation. *Int Med Case Rep J*. 2015 Oct 8; 8: 231-3.

40. Sugiura K, Sugimoto N, Hosaka S, Katafuchi- Nagashima M, Arakawa Y, Tatsumi Y, et al. The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul; 58 (7): 3837-42.

41. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: diagnosis and management. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Nov- Dec; 77 (6): 659-672.

42. Mehra T, Schaller M, Walker B, Braunsdorf C, Mailänder- Sanchez D,

- Schynowski F, et al. Efficacy of antifungal PACT in an *in vitro* model of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jan; 29 (1): 86- 90.
43. AK Gupta, M Paquet, FC Simpson. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2013 Sept- Oct; 31 (5): 544- 54.
44. Polak A. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Dermatology*. 1992; 184 Suppl 1: 3- 7.
45. Scher RK, Nakamura N, Tavakkol A. Luliconazole: a review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2014 Jul; 57 (7): 389- 93.
46. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, González Soto RF, Rich P, Weisfeld M, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron- based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase- III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul; 73 (1): 62- 9.
47. Joish VN, Armstrong EP. Newer drugs and overall costs of treating onychomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2002 Sep; 19 (3): 130- 2.
48. De Sá DC, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence- based review. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Feb; 15 (1): 17- 36.
49. Mediavilla A, Florez J. Fármacos antifúngicos. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 3ª edición. Barcelona; Masson S.A; 1997. p. 1173- 1186.
50. Bennet J. Antimicóticos. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª edición. Mexico DF; Mc Graw Hill; 2011. p.1571- 1591.
51. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb; 16 (2): 227- 36.
52. Mordon SR, Betrouni N, Trelles MA, Leclère FM. New treatment options for

onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2014 Dec; 16 (6): 306- 10.

53. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence- based review. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Dec; 15 (6): 489- 502.