

Uso de la amorolfina tópica en forma de laca en pacientes con onicomycosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras)

Estudio multicéntrico abierto

Fanny Arreaza, Luis González, Irene Moraleda, María Plaza, Elsy Yépez

Consultorio de Dermatología y Micología. Clínica "Luis Razetti". Caracas, Venezuela. E-mail: fannyarreaza@hotmail.com

Resumen

Este estudio presenta 38 casos de onicomycosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras) ocurridos en un período de dos años, a partir del 25/10/2000 y hasta el 25/11/2002. Estos pacientes fueron incluidos en un estudio abierto multicéntrico usando la amorolfina tópica en forma de laca al 5%, 3 veces por semana por 12 semanas. De los 38 casos incluidos sólo llegaron al final 29 por incumplimiento del protocolo. La amorolfina sola fue muy útil en los casos de levaduras, evidenciándose curación entre las 3 y 6 semanas. En los casos de onicomycosis por mohos, en 8 casos producidos por hongos del género *Fusarium* hubo curación clínica y micológica a las 12 semanas de tratamiento, y en el resto de los casos después de las 12 semanas, por lo que se le indicó tratamiento por vía oral con itraconazol en esquema de pulsoterapia (400 mg por día por 1 semana, con un intervalo de 3 semanas de descanso). Hubo curación clínica y micológica de las lesiones a las 18 semanas de tratamiento.

Palabras clave: onicomycosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras). Amorolfina tópica.

The use of amorolfine nail lacquer in patients with onychomycosis caused by opportunistic fungi (mould and yeast) An open multi-center study

Abstract

38 cases of onychomycosis caused by opportunist fungi (not dermatophytes) over a period of two years (25/10/2000 to 25/11/2002) are presented. These patients were included in an open multi-center protocol using topical amorolfine in the form of 5% solution nail lacquer, 3 times per week for 12 weeks. Of the 38 cases included in the protocol, only 29 completed the full course of treatment and could be included in the final evaluation. Amorolfine alone was very effective in the cases involving yeasts, curing them in between 3 and 6 weeks. In the cases of onychomycosis caused by moulds in 3 cases (produced by fungi of the genus *Fusarium*) there was clinical and mycological healing at 12 weeks of treatment; and in the rest of the cases after the 12 week period another treatment was indicated in the form of orally-administered itraconazole in a pulse therapy pattern (400 mg per day for 1 week, at three-week intervals). There was clinical and mycological healing of the lesions at 18 weeks of treatment.

Key words: Opportunist fungi (mould and yeast) onychomycosis. Amorolfine nail lacquer.

Introducción

Las onicomycosis son infecciones de las uñas producidas por cualquier tipo de hongos. Los términos más frecuentes utilizados para denominar sus agentes causales son: dermatofitos, no dermatofitos y levaduras¹.

Los agentes productores de onicomycosis observados

más comúnmente son los dermatofitos, denominándose la enfermedad tinea unguium y entre ellos el *Trichophyton rubrum* es el aislado con mayor frecuencia².

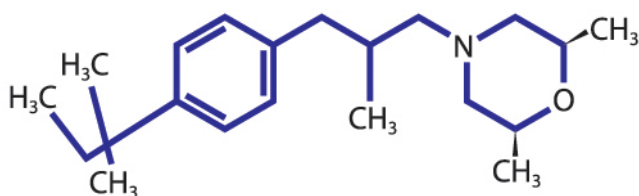
Los hongos no dermatofíticos u oportunistas constituyen un grupo de organismos ampliamente distribuido en la naturaleza y por lo general parasitan especialmente a las

uñas frecuentemente ya dañadas, o en pacientes ancianos con problemas de circulación o deformidades de los dedos del pie. También puede observarse onicomiosis no dermatofítica en pacientes inmunocomprometidos en los que se observa una afectación primaria³.

La amorolfina es un antimicótico tópico, que pertenece a la familia de las morfolinas; es un antimicótico de amplio espectro que, vehiculizado en forma de laca al 5%, se aplica 1 ó 2 veces por semana durante 6 meses en las onicomiosis de las manos y durante 9 a 12 meses en las de los pies^{4,5}. Puede utilizarse sola o combinada con otros antimicóticos orales reduciéndose considerablemente el tiempo de tratamiento, especialmente en los casos avanzados de la enfermedad⁶.

Químicamente el principio activo de la amorolfina es el clorhidrato de dimetil-propil morfolina, cuyo peso molecular es de 353,98 (Figura 1).

Figura 1. Fórmula química.



El mecanismo de acción de la amorolfina es a través del ataque a la membrana celular, inhibiendo la biosíntesis de los esteroides (ergosterol), contenidos en la membrana celular, lo que repercute adversamente en el crecimiento del hongo e inclusive en la muerte de la célula⁷.

Objetivo de la investigación

El objetivo de esta investigación fue evaluar la efectividad de la amorolfina tópica en forma de laca al 5% en pacientes con confirmación diagnóstica clínica y micológica de onicomiosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras), en esquema terapéutico 3 veces por semana por 12 semanas.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos.
2. Pacientes con diagnóstico de onicomiosis por hongos oportunistas por clínica y por examen micológico. Examen en fresco positivo y cultivo, aislamiento del mismo agente causal por lo menos en 3 oportunidades.
3. No haber recibido previamente tratamiento antimicótico tópico ni oral, por lo menos un mes antes de la aplicación de la amorolfina.
4. Mujeres no embarazadas y con métodos anticonceptivos adecuados.

Criterios de exclusión

1. Alergia comprobada a la amorolfina.
2. Pacientes embarazadas o lactando.
3. Enfermedad sistémica grave.
4. Tratamiento con antimicóticos tópicos y/o orales en el último mes.

Materiales y Métodos

Estudio multicéntrico, abierto, realizado en un periodo de 2 años (25/10/2000 al 11/10/2002), en pacientes con diagnóstico confirmado de onicomiosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras).

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa donde se interrogó acerca del inicio de la lesión, tiempo de evolución, sintomatología y tratamientos previos. Se describieron las características clínicas de la lesión.

La amorolfina en forma de laca al 5% fue aplicada, previo limado de la uña, 3 veces por semana por 12 semanas.

El examen micológico se realizó en 3 oportunidades, antes del tratamiento, a los 2 y 4 meses después del tratamiento. El examen directo se realizó con KOH al 40% y Tinta Parker, siendo positivo en todos los casos.

El cultivo se realizó en Agar Dextrosa Sabouraud con antibióticos y sin ellos.

Resultados

El estudio incluyó a 38 pacientes, 26 femeninos (68,4%) y 12 masculinos (31,6%), con edades comprendidas entre 22 y 72 años (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo y grupos etarios

Edad	Femenino	Masculino	Casos
22 - 32	5	3	8
33 - 42	8	3	11
43 - 52	5	5	10
53 - 62	5	1	6
63 - 72	3	0	3
Total	26%	12%	38 (100%)

Sólo llegaron al final del estudio 29 casos (deserción: 9 casos: 23,6%).

Con respecto al sitio de localización de las lesiones, el mayor número se encontraba en las uñas de los pies: 31 de 38 casos y sus agentes causales eran mohos en 29 casos y combinación de levaduras y mohos en 2 casos. Ubicándose sólo 7 casos a nivel de uñas de las manos cuyas lesiones eran producidas por hongos levaduriformes (Tabla 2).

Tabla 2. Lesiones según tipo de hongo por localización

Hongo	Pie	Mano	Casos	Porcentaje
Mohos	29	0	29	76,4
Levaduras	0	7	7	18,4
Mohos y Levaduras	2	0	2	5,2
Total	31	7	38	(100%)

Foto 1. Caso N° 38: Antes del tratamiento. Agente causal *Fusarium solani*.



Clínicamente las lesiones producidas por mohos se caracterizaban por onicolisis distal o lateral, con cambios de coloración blanquecina (Fotos 1 y 2), coloración oscura (Fotos 3 y 4) y trastornos tróficos sin signos inflamatorios (Fotos 5 y 6). En los casos producidos por levaduras, 3 presentaban leuconiquia micótica en uñas de la mano, sin signos inflamatorios y onicolisis con cambios de coloración amarilla-verdosa con perionixis en el resto de los casos.

Foto 2. Caso N° 38: 12 semanas después del tratamiento.



Foto 3. Caso N° 30: Antes del tratamiento. Agente causal: uña oscura *Acremonium sp.* Uñas blanquecinas *Candida sp.*



Foto 4. Caso N° 30: 12 semanas después del tratamiento.



Foto 5. Caso N° 9: Antes del tratamiento. Agente causal: *Trichoderma sp.*



Foto 6. Caso N° 9: Después del tratamiento (Amorolfina: 18 semanas e itraconazol v.o. 6 semanas).



En cuanto al examen micológico, el examen directo fue positivo en todos los casos encontrándose hifas tabicadas y estructuras fúngicas redondeadas en los casos producidos por hongos del género *Fusarium* (Foto 7).

Foto 7. Caso N° 38. Examen micológico directo: Estructuras fúngicas redondeadas. Agente causal *Fusarium solani*.

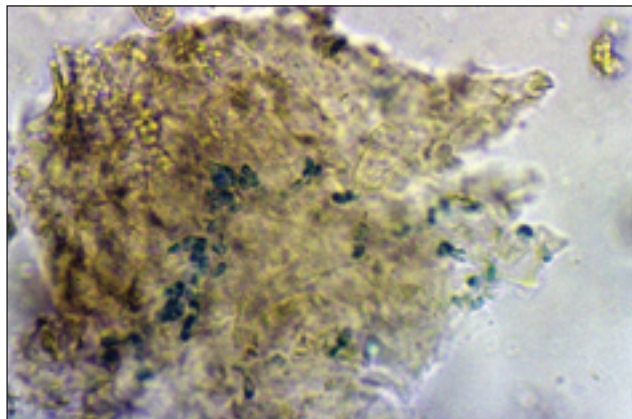


Foto 8. Caso N° 38: *Fusarium solani*, aspecto macroscópico del hongo.

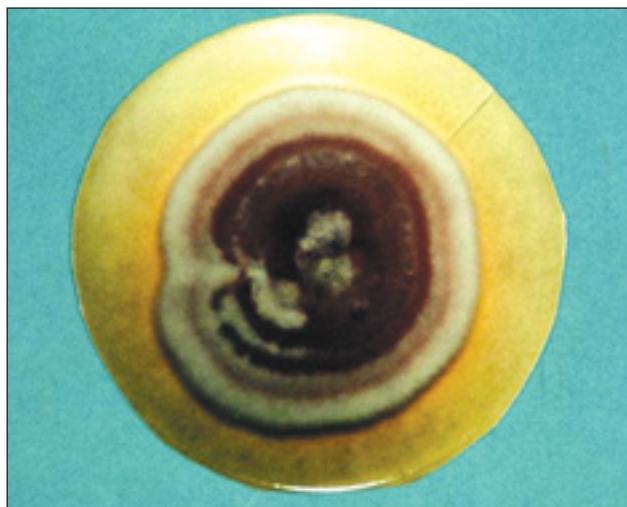
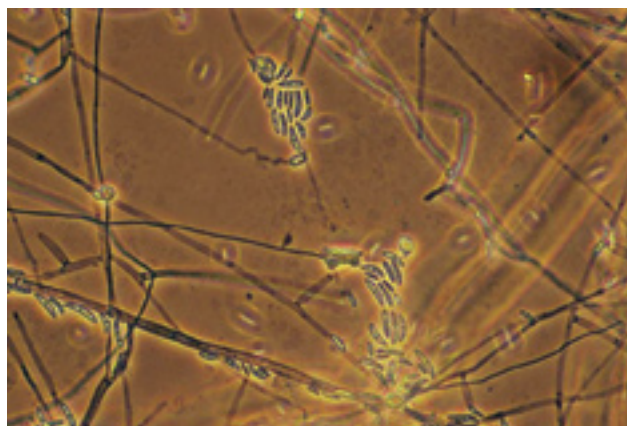


Foto 9. Caso N° 38: *Fusarium solani*, aspecto microscópico en Sabouraud Dextrosa Agar.



Los agentes etiológicos aislados fueron:

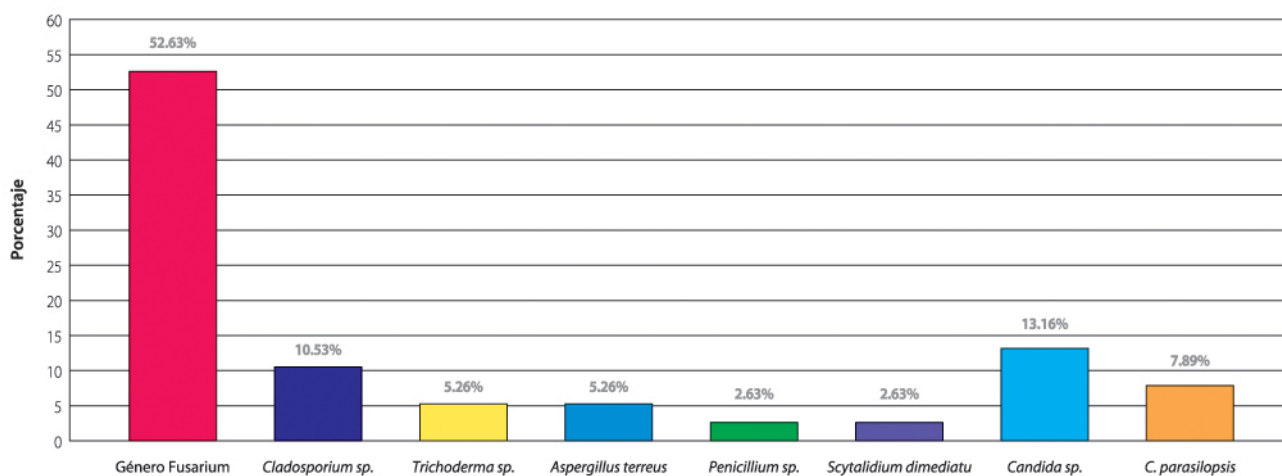
a. Mohos:

Género *Fusarium*: 20 casos (52,6%), de los cuales 9 pertenecían a *F. oxysporum*, 7 a *F. solani* y 4 *Fusarium* sp. (Fotos 8 y 9).
Cladosporium sp. 4 casos (10,5%), *Trichoderma* sp. 2 casos (5,4%), *Aspergillus terreus* 2 casos (5,4%), *Penicillium* sp. 1 caso (2,6%), *Scytalidium dimediatum* 1 caso (2,6%).

b. Levaduras aisladas:

Candida sp. 5 casos (13,1%),
C. parasilopsis 3 casos (7,8%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Agentes etiológicos aislados



En cuanto al resultado del tratamiento de acuerdo al esquema establecido en el protocolo, fue de 3 veces por semana durante 12 semanas, todas las lesiones producidas por levaduras curaron clínica y micológicamente antes de las 12 semanas de tratamiento.

En las lesiones producidas por mohos, 8 pacientes curaron en 12 semanas de tratamiento, a 20 pacientes se les agregó tratamiento oral con itraconazol en esquema de pulsoterapia (400 mg por día por 7 días con descanso de 3 semanas).

Con esta combinación de 6 semanas con tratamiento oral con itraconazol y amorolfina local, hubo curación de las lesiones.

Con el tratamiento de amorolfina en forma de laca al 5% con aplicación de 3 veces por semana durante 12 semanas hubo excelente tolerancia al medicamento sin efectos colaterales indeseables.

Discusión

Las onicomycosis son afecciones frecuentes de las uñas cuya clínica no es característica, por lo que es indispensable su confirmación por diagnóstico microscópico y la identificación del hongo en los cultivos.

La amorolfina es un antimicótico de amplio espectro del grupo de las morfolinas, útil en el tratamiento de las onicomycosis producidas por dermatofitos, no dermatofitos y levaduras, la cual puede ser utilizada sola cuando la matriz no esté tomada por el hongo y combinada con antimicóticos orales en caso de afección de la matriz ungueal, con la cual se reduce considerablemente el tiempo de duración de la terapia oral (SIMPOSIUM Amorolfina Lacquer. A new transungueal delivery System for nail micosis: 1992, Manila, Philippines).

Conclusiones

1. De los 29 pacientes que finalizaron el estudio, 19 (66%), curaron con el esquema establecido en el protocolo. De ellos 11 con lesiones producidas por levaduras y 8 por mohos. El resto de pacientes (10 casos), se le indicó tratamiento con itraconazol vía oral en esquema de pulsoterapia que duró entre 32 y 48 semanas.
2. La amorolfina tópica, con el esquema terapéutico 3 veces por semana durante 12 semanas, es útil en el tratamiento de las onicomycosis producidas por levaduras y mohos no dermatofitos, en estados incipientes de la enfermedad (Onicosis distal y lateral).
3. En los casos avanzados de las lesiones producidas por mohos no dermatofitos (Casos N° 9 y 16) el tratamiento se prolongó por 34 y 52 semanas respectivamente.

4. La mayoría de las lesiones producidas por hongos oportunistas mohos no dermatofitos estaban ubicadas en los pies (27 de 38 casos).
5. Las lesiones producidas por levaduras del género *Candida* estaban ubicadas en las uñas de las manos (11 de 38 casos), de las cuales todas curaron con el esquema de tratamiento establecido en el protocolo.
6. En los casos producidos por levaduras del género *Candida*, las uñas presentaban variaciones clínicas, de acuerdo al tiempo de su evolución.
7. En 8 casos producidos por hongos oportunistas del género *Fusarium*, con localización de las lesiones a nivel de las uñas de los pies, refieren aparición de las lesiones después de practicarle pedicure.
8. En el 90% de los casos producidos por levaduras del género *Candida* se produjeron en amas de casa en edad media de la vida, quienes por la actividad doméstica, se mantenían expuestas a diferentes factores que aumentan el riesgo de contaminación (humedad, traumatismo, etc).

Agradecimientos

- Al Dr. Roberto Arenas. Jefe de la Sección de Micología. Departamento de Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México D.F., por la identificación de la especie *Scytalidium dimediatum*.
- A la Dra. Edith Guillén de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela por la identificación de las especies de *Fusarium*.
- A los Laboratorios Galderma de Venezuela por suministrarlos el medicamento utilizado en el presente estudio.

Referencias

1. Zaias N. The nail in health and disease. Second Ed 1990; Chapter 8:87-105.
2. Rippon J. Tratado de Micología Médica. Tercera Ed 1999; 8:232-233.
3. Haneke E. General aspect of onychomycoses. Proceeding of the Xth Congreso of the International Society for Human and Animal Mycology ISHAM, Barcelona, Spain, June 27-July 1, 1988; 235-239.
4. Llambrich Alex, Lecha Mario. Tratamiento actual de las onicomycosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19:127-129.
5. Pittrof F, Gerhards J, Erni W, et al. Loceryl lacquer. Realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy. Clin Exp Dermatol 1992; 1:26-28.
6. Lecha M, Alsina M, Torres Rodríguez JM, Ruiz de Erenchun F, Mirada A, Rossi B. An open label, multicentric study of the combination of amorolfina nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe onychomycosis. Current Therapeutic Research 2002; Vol 63, N° 6.
7. Polak A. Mode of action of morpholine derivates. Antifungal Drus. Ann NY. Acad Sci 1988; 544:221-228.