



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: FORMAS FARMACÉUTICAS DE**  
**ADMINISTRACIÓN UNGULAR: PSORIASIS**

Autor: Irene Pérez Carretero

Fecha: Junio 2019

Tutor: Damián Córdoba Díaz

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
Estructura y composición de la uña .....	3
Absorción unguar y transungular .....	4
Afecciones unguares: psoriasis .....	5
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>16</b>

## RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, en la que también pueden verse afectadas las uñas y articulaciones. La prevalencia de afectación ungueal en pacientes con psoriasis cutánea es del 50% y en artritis psoriásica asciende al 80-90%. A pesar de la frecuencia de aparición, los profesionales sanitarios no suelen diagnosticarla.

Aunque existen diversas opciones terapéuticas para esta patología, no se ha podido establecer un tratamiento estandarizado debido a la heterogeneidad de la misma y las características anatomofisiológicas propias de cada paciente. Por ello, el tratamiento de elección para la psoriasis ungueal ha de ser individualizado y se debe tener en cuenta el grado de afectación del aparato ungueal, la presencia o ausencia de lesiones en la piel, artritis psoriásica, comorbilidades, impacto en la calidad de vida del paciente y en las características del medicamento.

En este trabajo se reseñan las distintas opciones farmacológicas empleadas en el tratamiento de la psoriasis ungueal junto con las formas farmacéuticas de administración ungueal disponibles. También se realiza una breve descripción de los mecanismos utilizados para mejorar absorción ungueal y transungueal, la estructura anatómica de la uña y las manifestaciones de la enfermedad.

**Palabras clave:** uña, psoriasis ungueal, tratamiento, absorción ungueal, promotores.

## ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease in which nails and joints can also be affected. The nail unit appears to be affected in 50% of the cases of skin psoriasis and the prevalence increases up to 80-90% in psoriatic arthritis. Despite its frequent involvement, it is often overlooked by dermatologists.

There are different therapeutic options for the treatment of nail psoriasis. The ideal treatment is selected based on the severity of nail involvement, associated skin lesions, psoriatic arthritis, comorbidities, impact on quality of life and pharmacological properties of the drug. Although there are many alternatives available, there isn't a standardized treatment for nail psoriasis due to the lack of evidence for its efficacy. Moreover, the efficacy is limited by minimal drug permeability through the nail.

This project reviews current treatment modalities for nail psoriasis but also provides a brief description of the anatomy of the nail, the mechanism of ungueal and transungueal absorption and clinical signs of the nail disease.

**Key words:** nail, ungueal absorption, enhancers, nail psoriasis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

### Estructura y composición de la uña

La unidad ungueal presenta una estructura compleja formada por los siguientes elementos:

- La **placa, plato o lámina ungueal**, denominada comúnmente como uña, es una estructura dura y queratinizada, formada por 3 capas de células cornificadas.
- La **matriz ungueal** está compuesta fundamentalmente por queratinocitos y es la responsable del crecimiento de la lámina ungueal. La parte distal de la matriz se conoce como lúnula.
- El **pliegue ungueal proximal** está situado por encima de la matriz y se compone del eponiquio o cutícula, que realiza la función de protección frente a posibles infecciones sellando el espacio potencial entre el pliegue y la lámina. La zona dorsal del pliegue presenta una gran vascularización. Por otro lado, los **pliegues laterales** se encargan de mantener fija la lámina ungueal.
- El **lecho ungueal** se encuentra por debajo de la lámina, entre la lúnula y el hiponiquio. Es un área muy vascularizada que presenta una fina epidermis y contribuye de forma mínima en la producción de la lámina ungueal.
- El **hiponiquio** está ubicado debajo del borde libre de la placa ungueal, entre el lecho y la piel. Actúa como barrera frente a agentes infecciosos como bacterias, hongos dermatofitos o levaduras (1-3).

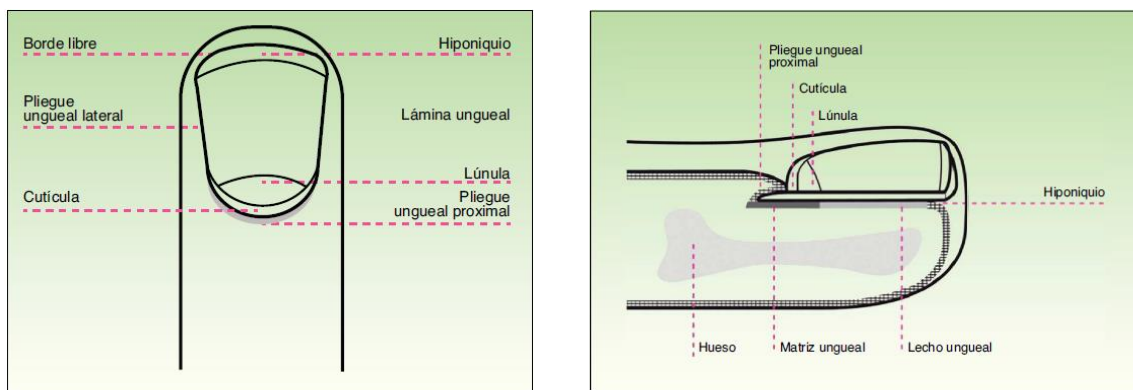


Figura 1. Vista frontal y lateral de los elementos del aparato ungueal (1)

En cuanto a su estructura química, la lámina ungueal está compuesta fundamentalmente por queratina y, por consiguiente, contiene numerosos puentes disulfuro. Esto hace que sea una estructura dura e impermeable. Por otro lado, la composición lipídica es escasa ya que oscila entre un 0,1% y un 1%, a diferencia del 10-30% de contenido en agua (4,5).

Por tanto, se podría considerar que la unidad ungueal presenta una naturaleza hidrófila con una estructura tipo hidrogel frente a la naturaleza lipófila y estructura tipo emulsión de la piel. Al tener una naturaleza distinta, la composición de las formulaciones cambiará con respecto a aquellas de uso cutáneo (4,5).

### Absorción ungueal y transungular

La absorción ungueal depende de varios factores (4,6):

- **Características de la uña (grosor e hidratación):** el paso del fármaco a través de la lámina ungueal se ve dificultado conforme aumenta el grosor de la misma mientras que la hidratación proporciona mayor elasticidad y permeabilidad a la uña.
- **Características fisicoquímicas del fármaco:**
  - **Peso molecular:** el coeficiente de permeabilidad disminuye al aumentar el peso molecular. Además, un tamaño de partícula elevado facilita la interacción fármaco-queratina disminuyendo así la cantidad de fármaco disponible.
  - **Grado de ionización:** solo se absorben las moléculas no ionizadas. Se determina a través del pKa.
  - **Coefficiente de reparto:** dada la naturaleza hidrofílica del aparato ungueal, se absorben mejor los fármacos polares que los apolares.
- **Características de la formulación (naturaleza del vehículo y concentración del principio activo):** los vehículos acuosos favorecen la absorción ungueal del fármaco debido a la naturaleza hidrófila y la estructura tipo hidrogel del aparato ungueal. Por otro lado, la cantidad de principio activo de la formulación ha de ser suficiente como para penetrar hasta las zonas más profundas de la unidad ungueal y ejercer su acción.
- **Promotores de absorción:** tienen como objetivo aumentar la absorción ungueal, alterando la barrera que supone la unidad ungueal. Para ello, existen 3 métodos diferentes (7):
  - **Mecánicos:** son métodos invasivos y un tanto dolorosos, por lo que en la actualidad se prefieren otras alternativas como son los métodos físicos y químicos. Se distinguen 2 métodos:
    - **Abrasión:** tiene como objetivo disminuir el grosor o destruir en su totalidad la lámina ungueal mediante el raspado de la misma.
    - **Avulsión:** consiste en la extracción quirúrgica total o parcial de la lámina ungueal afectada bajo anestesia. Previo al procedimiento, se pueden utilizar agentes queratolíticos como el ácido salicílico o la urea que van a ablandar la uña. La combinación de estos agentes también se utiliza para la avulsión no quirúrgica.
  - **Químicos:** los promotores químicos actúan rompiendo los puentes disulfuro de la queratina, disminuyendo la rigidez e impermeabilidad que proporciona a la uña y facilitando la absorción transungular. Entre ellos se incluyen:
    - **N-acetil-l-cisteína y compuestos mercapto:** alteran de forma irreversible la estructura de la queratina.
    - **Queratolíticos:** la urea y el ácido salicílico hidratan y reblandecen la uña, mejorando así la absorción del fármaco.
    - **Enzimas queratolíticas:** la queratinasa hidroliza de manera irreversible la queratina de la uña, debilitando la integridad de la barrera y facilitando el proceso de absorción.
  - **Físicos:** este método es preferible al método químico cuando se trata de agentes hidrofílicos y macromoleculares. Destacan los siguientes métodos:
    - **Iontoforesis:** facilita el paso del fármaco mediante la aplicación de un campo eléctrico.

- "Etching": se trata de la formación de microporosidades como resultado de modificar químicamente la superficie de la uña. Estas microporosidades aumentan la superficie de absorción y disminuyen el ángulo de contacto.
- Hidratación y oclusión: proporciona una mayor elasticidad y permeabilidad a la uña y puede aumentar el tamaño del poro de la matriz para facilitar la absorción transungular.

### Afecciones unguales: psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, en la que también pueden verse afectadas las uñas y articulaciones. Se trata de una enfermedad multifactorial, cuyo mecanismo no se conoce con exactitud pero está relacionado con factores ambientales, con una función anormal de los queratinocitos así como con la susceptibilidad genética y la inmunidad del individuo (8,9).

Alrededor del 50% de los pacientes con psoriasis presentan una afectación del aparato ungueal mientras que en artitis psoriásica, la prevalencia de psoriasis ungueal asciende hasta un 80-90%. Por lo tanto, la psoriasis ungueal se considera un factor de riesgo en la artritis psoriásica (9,10).

No obstante, la psoriasis ungueal a menudo se pasa por alto a pesar de que ocurre con frecuencia ya que las uñas cursan como asintomáticas en los primeros estadios de la enfermedad (3,10,11).

Existen diversas manifestaciones en función de la parte de la uña afectada. Las más frecuentes son (3,10):

- Los **hoyuelos ungueales** o "*pitting*" son depresiones puntiformes superficiales en la lámina ungueal como consecuencia de una lesión en la matriz debida a una interrupción del proceso de queratinización. La longitud del hoyuelo permite determinar la duración de la lesión.
- La **onicolisis** es la separación entre la lámina y el lecho ungueal. El espacio que se forma entre ambos aumenta el riesgo de infección ya que constituye una puerta de entrada para los microorganismos patógenos.
- **Decoloración** del lecho ungueal en forma de gotas de aceite.
- La **hiperqueratosis subungueal** consiste en una proliferación excesiva del lecho ungueal con acumulación de queratinocitos que se manifiesta con una coloración blanquecina o amarillenta de la uña.
- Las **hemorragias en astilla** se producen entre el lecho y la lámina ungueal y son causadas fundamentalmente por un traumatismo.

Algunas de estas manifestaciones son comunes con otras patologías que afectan al aparato ungueal, tales como la artritis psoriásica o la onicomycosis. En este último caso, la psoriasis ungueal puede ser concomitante con la enfermedad fúngica. Por tanto, es importante realizar un diagnóstico diferencial (8,12,13).

El tratamiento de la psoriasis ungueal tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente. A pesar de la variedad de opciones terapéuticas, no existe un tratamiento estandarizado ya que ninguna de las modalidades presenta una eficacia consistente (3,13).

La elección del tratamiento se fundamenta en el grado de afectación del aparato ungular, la presencia o ausencia de lesiones en la piel, artritis psoriásica, comorbilidades, impacto en la calidad de vida del paciente y en las características del medicamento (3,8,12). El tratamiento se clasifica en (3,9–11):

- **Tópico:** se emplea en pacientes que presentan exclusivamente psoriasis ungular y/o psoriasis leve.
- **Intralesional:** consiste en la repetición de pequeñas inyecciones en la zona donde se encuentra la lesión. Se utiliza sobre todo en lesiones de la matriz ungular. Su principal inconveniente es el dolor que causa la administración.
- **Sistémico:** se emplea en pacientes con afectación severa del aparato ungular, concomitante con la piel y articulaciones. Se utiliza cuando los tratamientos anteriores han resultado ineficaces. Dentro de esta modalidad terapéutica, destaca la terapia biológica.
- **No farmacológico:** en el que se incluyen la radioterapia y fototerapia, ambos con eficacia limitada.

Puesto que la psoriasis es una enfermedad crónica, su tratamiento será de larga duración. Para observar una mejoría, se requieren como mínimo 6 meses. Por tanto, es importante hacer hincapié en la adherencia al tratamiento (3,9,12).

## OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal conocer las distintas formas farmacéuticas de administración ungular que se utilizan actualmente en el tratamiento de la psoriasis ungular y, con ello, analizar las ventajas e inconvenientes de las mismas.

## METODOLOGÍA

En primer lugar se ha realizado una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con los aspectos de la uña más destacables, esto es, los aspectos anatomofisiológicos de interés biofarmacéutico, mecanismos de absorción de xenobióticos y principales patologías ungulares. Posteriormente se ha realizado una búsqueda más enfocada en la psoriasis ungular abordando aspectos como alteraciones del aparato ungular a tener en cuenta en la formulación, formas farmacéuticas empleadas en el tratamiento de la enfermedad, etc.

Para ello, se han utilizado bases de datos como PubMed, Google Académico, Google Patents y Science Direct.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento de primera línea en pacientes con afectación exclusiva del aparato ungular o bien con psoriasis leve es el tratamiento tópico (9,10). Aunque su eficacia ha sido demostrada en el caso de la psoriasis cutánea, no existe documentación suficiente que aporte la evidencia científica necesaria para el tratamiento de la psoriasis ungular (3). Por esta razón, no hay un tratamiento estandarizado sino distintas opciones terapéuticas. (3,13)

El tratamiento tópico es preferible frente a otras opciones terapéuticas puesto que es un tratamiento no invasivo que ejerce un efecto local, minimizando así las posibles reacciones adversas asociadas al tratamiento sistémico (hipertensión arterial, insuficiencia renal y hepatotoxicidad) (3,9).

Asimismo, su fácil aplicación hace que mejore la adherencia del paciente (4). Sin embargo, la eficacia del tratamiento tópico es limitada como consecuencia de la escasa permeabilidad del aparato ungular (7,9,12).

El fármaco de elección se establece en función de la zona de la uña afectada, de modo que es fundamental distinguir entre las manifestaciones psoriásicas correspondientes a la matriz y al lecho ungueal. Las lesiones en la matriz ungueal se manifiestan en forma de hoyuelos ungueales y su tratamiento consistirá en la aplicación del agente antipsoriásico en el pliegue ungueal proximal, que está situado por encima de la matriz. Por otra parte, las manifestaciones de psoriasis en el lecho ungueal incluyen onicolisis, decoloración (gotas de aceite), hiperqueratosis subungueal y hemorragias en astilla. En este caso, al tratarse de una capa más profunda del aparato ungueal, su acceso se ve dificultado siendo necesario recortar la uña hasta el hiponiquio y que el fármaco administrado sea capaz de penetrar hasta alcanzar concentraciones terapéuticas (9,11). Si existen dificultades para conseguirlo, se puede recurrir a los métodos físicos y químicos de promoción de absorción descritos anteriormente (7).

Los fármacos empleados en el tratamiento de la psoriasis ungueal son:

- **Corticoides:** se utilizan corticoides de alta potencia, entre los cuales destacan el clobetasol y la betametasona. Se encuentran disponibles en forma de cremas, pomadas, soluciones y lacas de uñas y su frecuencia de administración varía entre una y dos veces al día. Se recomienda aplicarlos bajo oclusión (por ejemplo utilizando guantes de plástico) para favorecer su absorción. Los corticoides presentan actividad antiinflamatoria y antiproliferativa y se pueden usar solos o en combinación con análogos de la vitamina D. Los efectos secundarios asociados al uso prolongado de corticoides son atrofia cutánea e incluso de la falange distal, despigmentación, eritema, telangiectasias, taquifilaxia, formación de estrías y potencial absorción sistémica del fármaco (3,9,14).
- **Análogos de la Vitamina D:** calcipotriol, tacalcitol y calcitriol. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la hiperproliferación de los queratinocitos, estimular su diferenciación y modular el proceso inflamatorio. Los efectos adversos más frecuentes son irritación de la piel, quemazón y eritema. El calcipotriol es el más utilizado y suele combinarse con los corticoides (3,14).  
Tosti y colaboradores llevaron a cabo un estudio de doble ciego en el que se comparaba la eficacia de la pomada de betametasona (64 mg/g) con ácido salicílico como promotor de absorción (0,03 mg/g) frente a la de calcipotriol (50 µg/g) en el tratamiento de la psoriasis del lecho ungueal. El estudio incluía un total de 58 pacientes que debían aplicarse 2 veces al día la pomada durante un periodo de 3 a 9 meses.  
Se observó una mejoría en la hiperqueratosis subungueal, con una reducción del 49,2% en los pacientes que utilizaron calcipotriol frente al 51,7% en los pacientes tratados con betametasona. Se concluyó que el calcipotriol podría considerarse una alternativa al tratamiento con corticoides (3,9,15).  
Rigopoulos y colaboradores realizaron un estudio prospectivo sobre la eficacia del uso combinado de corticoides y análogos de la vitamina D. En este estudio participaron 62 pacientes, los cuales debían aplicarse la crema con calcipotriol 5 días por semana y la de corticoides en el fin de semana durante 6 meses. Una vez finalizado el periodo de tratamiento, los pacientes deberían aplicarse exclusivamente la crema con corticoides dos veces por semana durante 6 meses.



Se observó una mejora en hiperqueratosis subungueal del 77%, por lo que se concluyó que el uso combinado debería considerarse una opción terapéutica viable para el tratamiento de la psoriasis en el lecho ungueal (3,9,16).

Según el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) en España se encuentran comercializadas cinco especialidades de administración tópica con calcipotriol, y en cuatro de ellas se incluye además en la formulación dipropionato de betametasona.

Aunque el calcipotriol es el agente antipsoriásico más estudiado dentro de los análogos de la vitamina D, el tacalcitol presenta algunas ventajas in vitro respecto al mismo. Su mayor potencia permite reducir la frecuencia de administración hasta una vez al día.

En un estudio prospectivo se utilizó la pomada de tacalcitol (4 µg/g) con el objetivo de determinar su eficacia en el tratamiento de la psoriasis ungueal (17). La composición cualitativa de la pomada incluía tacalcitol como principio activo y vaselina, parafina líquida y diisopropil adipato como excipientes. Los 15 participantes del estudio debían aplicarse la pomada por las noches bajo oclusión (mediante el uso de guantes) durante 6 meses. A los pacientes se les realizó un seguimiento a los 3 y 6 meses del tratamiento para observar las posibles mejoras de las manifestaciones clínicas. Como consecuencia del tratamiento implantado se observó una notable mejoría en hiperqueratosis subungueal y onicolisis así como en los hoyuelos ungueales y en la decoloración en forma de gotas de aceite en menor medida. Además, ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas. Por tanto, se concluyó que el tacalcitol podría utilizarse para tratar tanto la psoriasis del lecho ungueal como la de la matriz. A pesar de los resultados prometedores obtenidos en dicho estudio, la muestra no es representativa por lo que se requiere de una mayor evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad para poder considerarse una opción terapéutica.

- **5-fluorouracilo:** se trata de un agente quimioterápico con acción antimitótica y antiproliferativa (3,10,14). Se encuentra disponible en forma de crema o solución tópica al 1%.

Para demostrar su eficacia, Fredriksson llevó a cabo un estudio prospectivo en 20 pacientes que presentaban afectación ungueal desde hace 5 años. La composición cualitativa de la solución tópica utilizada en el estudio incluía 5-FU como principio activo y propilenglicol y una solución tampón como excipientes. Los pacientes debían aplicarse la solución tópica dos veces al día en el pliegue ungueal durante 6 meses. Tras finalizar el periodo de tratamiento, 17 de los 20 pacientes mostraron una notable mejoría respecto a la hiperqueratosis y los hoyuelos ungueales. Sin embargo, se observó un agravamiento de la onicolisis (18).

Por otro lado, Jong y colaboradores realizaron un estudio de doble ciego aleatorizado en el que los pacientes debían aplicarse una vez al día durante 12 semanas una crema que contenía exclusivamente promotores de la absorción tales como urea y propilenglicol, o bien, se le adicionaba 5-FU al 1%. La adición del 5-fluorouracilo a la formulación no supuso una eficacia añadida respecto a la de los promotores (19).

Los efectos adversos descritos tras la aplicación del fluorouracilo tópico fueron infección, inflamación, decoloración y onicolisis (3,10,14,18,19).

- **Tazaroteno:** es un retinoide tópico que actúa inhibiendo la hiperproliferación de los queratinocitos, regulando su diferenciación y, además, ejerce una acción antiinflamatoria. Se encuentra disponible en forma de gel, crema o pomada (3,10). Existen varios estudios que respaldan su eficacia en el tratamiento de la psoriasis ungueal. Scher y colaboradores (20) realizaron un estudio de doble ciego aleatorizado con el objetivo de demostrar la eficacia del gel de tazaroteno al 0,1%. La composición cualitativa del gel incluía tazaroteno (0,1g) como principio activo y alcohol bencílico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), edetato disódico (EDTA), macrogol 400, polisorbato 40 (Tween 40), hexilenglicol, ácido ascórbico y agua purificada como excipientes. En este estudio participaron 31 pacientes que presentaban algunas de las manifestaciones psoriásicas en al menos dos uñas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: uno se aplicaría el gel que contenía exclusivamente el vehículo, mientras que el otro grupo se aplicaría el gel con el principio activo. El tratamiento consistía en la aplicación de dicho gel cada noche durante 24 semanas, bajo oclusión o sin ella. Tras finalizar el periodo de tratamiento, se observaron diferencias significativas en los pacientes tratados con el gel de tazaroteno al 0,1% respecto a los del grupo placebo, logrando una reducción de la onicolisis y los hoyuelos ungueales. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso del tazaroteno tópico fueron irritación de la piel, eritema, quemazón, prurito y descamación del pliegue ungueal proximal (3,10,20).

Asimismo, Rigopoulos y colaboradores realizaron un estudio comparativo de la eficacia de la crema de tazaroteno respecto a la del corticoide clobetasol al 0,05%. La composición cualitativa de la crema de clobetasol incluía, además del principio activo, alcohol cetosteárico, clorocresol, citrato de sodio, propilenglicol, monoestearato de glicerol, monoestearato de glicerilo autoemulsionable, cera blanca, ácido cítrico monohidratado y agua purificada como excipientes. Los resultados obtenidos fueron una mejoría en los hoyuelos ungueales, onicolisis, decoloración (gotas de aceite) e hiperqueratosis subungueal, sin diferencias significativas entre ambos agentes antipsoriásicos. No obstante, a partir de las 12 semanas de tratamiento se produjeron recaídas (9,10,14,21).

- **Inhibidores de la calcineurina:** la ciclosporina se administra normalmente por vía sistémica, sin embargo, la administración tópica presenta la ventaja de evitar los efectos adversos asociados al tratamiento sistémico tales como hipertensión, insuficiencia renal, hipertriosis, hiperplasia gingival o alteraciones gastrointestinales. A pesar de su eficacia, la absorción ungueal de la ciclosporina se ve dificultada por su naturaleza lipofílica y su tamaño molecular. Por esta razón, existen otras alternativas como el tacrolimus, cuya absorción cutánea y ungueal es mayor que la de la ciclosporina. Ambos fármacos han demostrado ser eficaces tanto en la psoriasis del lecho ungueal como en la matriz (3,9). En un estudio prospectivo aleatorizado, 8 pacientes con afectación ungueal fueron tratados con una solución oleosa tópica de ciclosporina durante 12 semanas. La composición cualitativa de la solución empleada en el estudio incluía ciclosporina como principio activo y etanol, propilenglicol, hidroxiestearato de macrogol glicerol,  $\alpha$ -tocoferol y mono-di-triglicéridos de aceite de maíz como excipientes. Los resultados del estudio mostraron una mejora en las manifestaciones psoriásicas del 77% en el grupo tratado con ciclosporina respecto al 12% del grupo placebo (22).

La reacción adversa más frecuente que se atribuye al uso prolongado de la ciclosporina tópica es la adquisición de una tonalidad amarillenta en la uña (3,9).

- **Ditranol:** también conocido como antralina, actúa inhibiendo la hiperproliferación de los queratinocitos así como ejerciendo una acción antiinflamatoria (3,9,10). El ditranol de uso tópico se encuentra disponible en forma de crema y pomada.  
Para comprobar su eficacia, Yamamoto y colaboradores (23) llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que participaron 20 pacientes, los cuales fueron tratados con la pomada de antralina. La composición cualitativa de la pomada incluía antralina como principio activo y glicerol monolaurato, monomiristato de glicerilo, ácido cítrico anhidro, hidróxido sódico y agua purificada como excipientes. La terapia se inició con una concentración del 0,4% de principio activo y se fue aumentando progresivamente hasta alcanzar una concentración del 2%. La pomada debía aplicarse una vez al día en el lecho ungueal y quitarse lavando con agua una vez transcurridos 30 minutos desde su aplicación. Al cabo de 5 meses de tratamiento, los signos de hiperqueratosis subungueal y onicosis disminuyeron en el 60% de los pacientes. Incluso se logró una reducción de los hoyuelos ungueales, una manifestación asociada a la lesión de la matriz ungueal a pesar de que está no había sido tratada.  
Las reacciones adversas más frecuentes son la irritación local y la aparición de manchas en la zona de aplicación, las cuales desaparecen una vez finalizado el tratamiento (3,9,10).
- **Apremilast:** se trata un fármaco biológico, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, indicado en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en pacientes que no han respondido a otro tratamiento sistémico, intralesional o tópico. Su elevada tolerabilidad así como su perfil de seguridad permiten su administración oral e incluso cabe la posibilidad de administrarlo vía tópica. No obstante, esta última modalidad resulta ineficaz en el tratamiento de la psoriasis ungueal puesto que la cantidad de principio activo que alcanza la unidad ungueal es insuficiente como para ejercer un efecto terapéutico, siendo necesario utilizar promotores de absorción (8,12,24).

Puesto que existe una gran variedad de opciones farmacológicas en el tratamiento tópico de la psoriasis ungueal, se recomienda el uso combinado de agentes psoriásicos con distinto mecanismo de acción logrando así un efecto sinérgico que permita acelerar la respuesta farmacológica (3,9).

La terapia tópica está cosméticamente aceptada por el paciente y, junto a su fácil aplicación, hace que la adherencia al tratamiento sea mayor (4). Por el contrario, al ser un tratamiento de larga duración cuyos efectos no se observan de manera inmediata sino a largo plazo, el cumplimiento de dicho tratamiento puede verse dificultado (3,9,12). Por tanto, es fundamental que durante el acto de dispensación, el farmacéutico advierta al paciente de este hecho y le anime a no abandonar el tratamiento.

Otro de los principales inconvenientes, relacionados con la eficacia del tratamiento, es la escasa permeabilidad del aparato ungueal. La absorción del fármaco se ve dificultada tanto por la estructura de la uña como por las características físico-químicas del fármaco (4,6).

Asimismo, cuando la lesión se localiza en las capas más profundas de la uña, el fármaco debe ser capaz de penetrar sin llegar a alcanzar la circulación sistémica para evitar posibles efectos adversos (9).

**Tabla 1. Resumen del tratamiento tópico de la psoriasis ungueal**

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	EFICACIA DEL TRATAMIENTO	REACCIÓN ADVERSA
<b>Corticoides:</b> clobetasol y betametasona	Antiinflamatoria, antiproliferativa	Crema Pomada Soluciones Laca de uñas	Hiperqueratosis subungueal	Atrofia, despigmentación, eritema, telangiectasias, taquifilaxia, estrías y absorción sistémica
<b>Análogos de la vit. D:</b> calcipotriol, tacalcitol y calcitriol	Estimula la diferenciación de queratinocitos, antiproliferativa, antiinflamatoria	Crema Pomada	Hiperqueratosis subungueal	Irritación, quemazón y eritema
<b>5-fluorouracilo</b>	Antimitótica, antiproliferativa	Crema Solución al 1%	Hiperqueratosis, hoyuelos ungueales	Infección, inflamación, decoloración y onicolisis.
<b>Tazaroteno</b>	Estimula la diferenciación de queratinocitos, antiproliferativa, antiinflamatoria	Gel Crema Pomada	Hoyuelos ungueales, onicolisis, decoloración e hiperqueratosis subungueal	Irritación, eritema, quemazón, prurito y descamación
<b>Ciclosporina y tacrolimus</b>	Inhibidores de la calcineurina	Solución	Hoyuelos ungueales, onicolisis, hiperqueratosis y decoloración	Uñas amarillentas
<b>Ditranol</b>	Antiproliferativa, antiinflamatoria	Crema Pomada	Hiperqueratosis, onicolisis y hoyuelos ungueales	Irritación local, manchas

La forma farmacéutica mejor adaptada a la administración ungueal es la laca de uñas. Aunque su uso está ampliamente aceptado en cosmética decorativa, han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de trastornos ungueales. Estas formulaciones resultan idóneas para el tratamiento tópico ya que permanecen mucho tiempo en la uña y permiten vehicular elevadas concentraciones de principio activo.

En general, la composición de las lacas de uñas consta de (25,26):

- Solventes orgánicos: etanol, acetatos, acetona o propilenglicol son los más utilizados ya que se evaporan rápidamente.
- Polímero formador de película o agente filmógeno. La nitrocelulosa es el principal agente filmógeno aunque puede sustituirse por isobornil metacrilato, diacetona acrilamida, alqui acrilatos e hidroxil acrilatos.
- Resinas: aumentan la resistencia y fijación de la película a la uña. La más utilizada es la resina de p-toluensulfonamida, la cual se sustituye por resinas de alquil poliéster en los esmaltes hipoalergénicos.
- Plastificantes: proporcionan flexibilidad a la formulación. Entre los más empleados destacan el ftalato de dibutilo y el alcanfor.

Puesto que la eficacia del tratamiento tópico está limitada a causa de la escasa permeabilidad de la unidad ungueal (7,9,12), el uso de barnices de uñas medicamentosos se encuentra ampliamente aceptado y existen numerosas formulaciones comercializadas con esta forma farmacéutica.

En este sentido, Kushwaha y colaboradores (26) llevaron a cabo un estudio con una laca de uñas como forma farmacéutica de elección con el objetivo de mejorar la absorción ungueal y transungular.

El principio activo seleccionado fue el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE). La administración oral de este agente antipsoriásico resulta ineficaz en el tratamiento de la psoriasis ungueal puesto que la cantidad de principio activo que alcanza la unidad ungueal es insuficiente como para ejercer un efecto terapéutico. Además, a este tipo de administración se asocian numerosos efectos adversos como náuseas, diarrea, dolor abdominal, cefalea o infección del tracto respiratorio superior. Por todo ello, el estudio ha optado por utilizarlo en el tratamiento tópico.

Los excipientes utilizados fueron etilacetato y etanol como solventes, Eudragit® S 100 como polímero formador de película, agua para mantener los niveles de hidratación tanto de la formulación como de la lámina ungueal y diversos promotores de la absorción. Se elaboró una formulación para cada promotor químico y mediante la técnica de cribado se seleccionó el adecuado. Finalmente la formulación incluiría ácido salicílico como agente queratolítico y dexpantenol, que interfiere en la interacción entre las fibras de queratina mediante su hidratación. Ambos promotores lograron duplicar la absorción ungueal y transungular del fármaco respecto a la formulación control, una laca de uñas carente de promotores.

Para la realización del estudio se utilizaron uñas de cadáver humano. De entre todas las pruebas realizadas para la caracterización de la formulación cabe destacar:

▪ **Estabilidad:**

Según las normas ICH, un principio activo se considera estable en la formulación si se degrada menos del 5% respecto a la concentración inicial.

Para cuantificar la cantidad de principio activo se utilizó la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Al cabo de 3 meses, la cantidad de apremilast presente en la laca de uñas era del 97,8% por lo que se concluyó que era estable.

▪ **Adhesión:**

Para determinar la bioadhesividad de la formulación, la laca de uñas se aplicó sobre un portaobjetos de vidrio colocado en la superficie inferior del analizador de texturas. La muestra de uña humana se unió con la sonda TA-10 y se dejó caer desde una altura de 25 mm a una velocidad de 1 mm/s con una fuerza de 3,5 N hasta que la placa ungueal entrase en contacto con la formulación. La laca de uñas se mantuvo en contacto con la lámina ungueal durante 30, 60 y 120 segundos. Una vez transcurrido el tiempo, se determinó la fuerza máxima así como el trabajo de adhesión empleados para retirar la formulación de la uña y posteriormente los resultados fueron interpretados utilizando el software Texture Expert™.

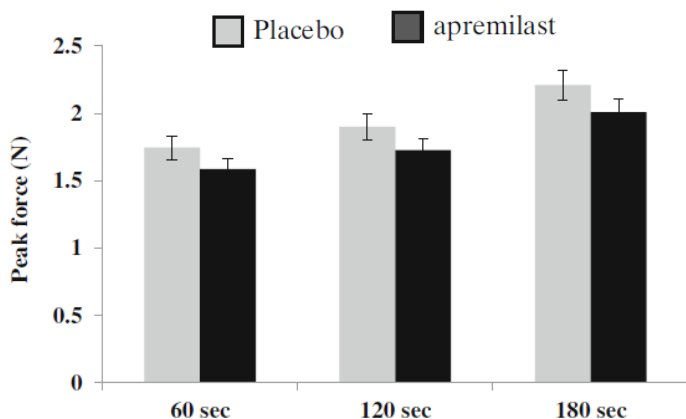


Figura 2. Resultados del estudio de adhesividad (25)

Se observó que la capacidad de adhesión de la laca de uñas era mayor conforme se aumentaba el tiempo de contacto. No obstante, los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas entre la formulación control y la formulación que contenía los promotores de absorción.

Por tanto, se concluyó que la formulación tenía la capacidad de permanecer en la superficie de la uña durante un periodo prolongado.

▪ **Tiempo de secado:**

Se determina midiendo el tiempo que tarda en secarse completamente la película formada tras la aplicación de la laca de uñas. Una buena laca de uñas es aquella que se seca rápidamente y forma una película suave y uniforme. El tiempo de secado estándar oscila entre los 3-4 minutos. En el caso de la formulación objeto de estudio, el tiempo fue de 55 segundos.

▪ **Resistencia al agua:**

Una vez transcurrido el tiempo de secado, cada uña se lavó 10 veces con 1 ml de agua destilada. La cantidad de principio activo restante se cuantificó mediante HPLC. La pérdida de apremilast al cabo de los diez lavados fue alrededor de un 5% respecto a la concentración inicial que contenía la laca de uñas.

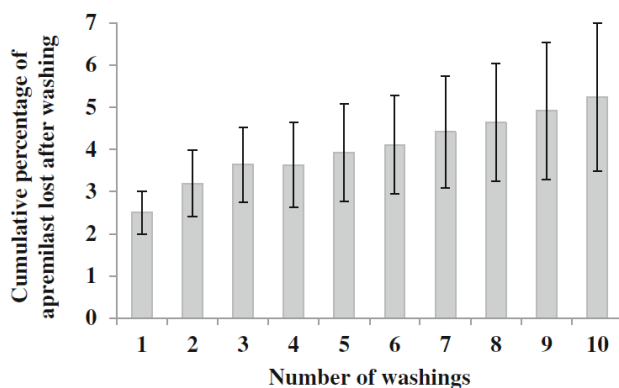


Figura 3. Pérdida acumulativa de p.a transcurridos diez lavados (25)

▪ Permeabilidad in vitro:

Antes de comenzar el estudio, las uñas fueron sumergidas en una solución de tampón fosfato (PBS) durante dos horas y a continuación se lavaron con agua destilada. El estudio de permeabilidad se llevó a cabo durante 7 días. La cantidad de apremilast acumulada en la lámina ungueal se determinó mediante HPLC.

- En el área de difusión activa de la uña, se acumularon  $1.26 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{mg}$  respecto a los  $0.57 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{mg}$  de la formulación control.
- En el área periférica, se acumularon  $0.39 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{mg}$  respecto a los  $0.23 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{mg}$  de la formulación control.

Por tanto, la adición de promotores de absorción duplicó la capacidad de penetración a través de la lámina ungueal respecto a la formulación control.

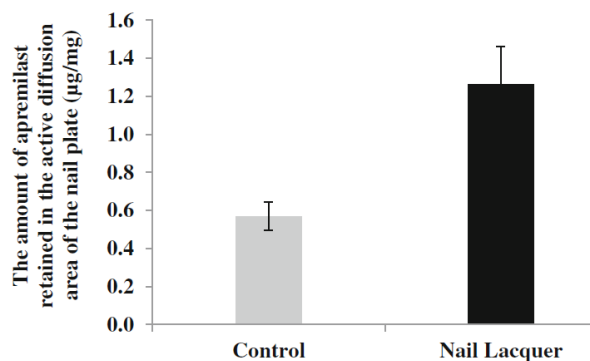


Figura 4. Cantidad de p.a. acumulada en el área de difusión activa (26)

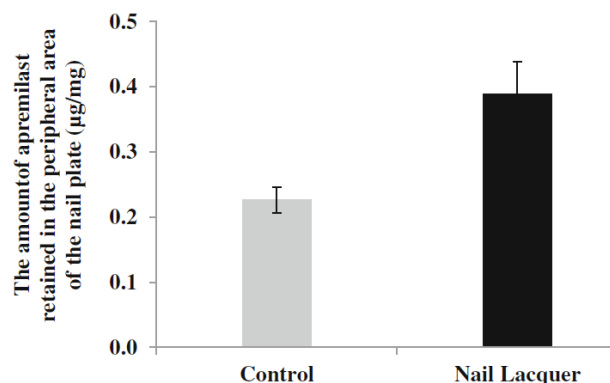


Figura 5. Cantidad de p.a. acumulada en el área periférica (25)

▪ Estudio in vivo:

En este estudio participaron 6 voluntarios los cuales fueron divididos en dos grupos. El grupo I fue tratado con la formulación control mientras que el grupo II fue tratado con la formulación que incluía los promotores de absorción. La formulación se aplicaría en las uñas del pulgar y el índice, dos veces al día durante 15 días. Previo a la aplicación, las uñas se limpiarían con etanol al 70%. Una vez transcurrido el periodo de tratamiento, se cortó y pesó el borde libre de la placa ungueal. La cantidad de apremilast retenido en la lámina ungueal se realizó mediante extracción con solventes.

Las muestras del grupo II presentaban el doble de cantidad de principio activo que las muestras del grupo tratado con la formulación control ( $0.93 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{mg}$  vs.  $0.41 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{mg}$ ).

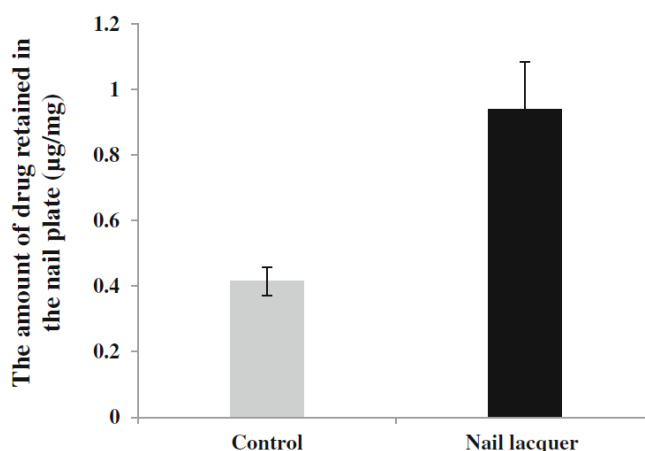


Figura 6. Cantidad de p.a. acumulada en la lámina ungueal (25)

En resumen, la adición de ácido salicílico y dexpanthenol mejoró la absorción del agente antipsoriásico. El apremilast resultó ser estable en la formulación, cuyas características de adhesión y resistencia al agua favorecieron la retención del fármaco en la uña durante un tiempo prolongado. Los estudios in vitro e in vivo concluyeron que la laca de uñas era adecuada para vehiculizar la concentración mínima eficaz de apremilast a través de la lámina ungueal (26).

Todos los estudios que se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de los distintos agentes antipsoriásicos empleados en el tratamiento de la enfermedad ungueal han seleccionado una muestra pequeña, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a toda la población psoriásica. Sin embargo, las ventajas del tratamiento tópico así como los buenos resultados obtenidos en los estudios son motivo suficiente para continuar con esta línea de investigación. Por tanto, se requieren más publicaciones científicas que avalen la eficacia del tratamiento tópico para la psoriasis ungueal.

## CONCLUSIONES

La terapia tópica se recomienda como tratamiento de primera línea en la psoriasis ungueal al ser un tratamiento no invasivo, de fácil aplicación y carente de efectos sistémicos. Existe una gran variedad de fármacos y de formas farmacéuticas de administración ungueal indicados en esta patología. Sin embargo, debido a las características patológicas, es necesario incluir promotores de absorción en las formulaciones. La inclusión de un promotor u otro depende de las características físico químicas y farmacotécnicas del fármaco y de la formulación. Así por ejemplo la inclusión de ácido salicílico como agente queratolítico y dexpanthenol, que interfiere en la interacción entre las fibras de queratina mediante su hidratación, duplica la absorción ungueal y transungueal de apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 en barnices medicamentosos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín B. Histopatología de la uña. 2017;104(7):1–15.
2. Suárez Fernández R, Lázaro Ochaíta P. Anatomía quirúrgica de la unidad ungueal. Piel. 2013;17(8):383–5.
3. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol. 2007;57(1):1–27.
4. Shivakumar HN, Juluri A, Desai BG, Murthy SN. Ungual and Transungual drug delivery. Drug Dev Ind Pharm. 2012;38(8):901–11.
5. Chouhan P, Saini TR. Hydration of nail plate: A novel screening model for transungual drug permeation enhancers. Int J Pharm. 2012;436(1–2):179–82.
6. Nikam VK, Kotade KB, Gaware VM, Dolas RT, Chincholi P. Newsletter TRANSUNGUAL DRUG DELIVERY SYSTEM : A REVIEW 3 . Department of Pharmaceutical Chemistry , College of Pharmacy Chincholi , Sinnar , Nashik , M . S , 422101 . Corresponding author \*: Vikrant K . Nikam College of Pharmacy , Chincholi , Sinnar , Nas. North. 2011;139(January 2016):126–39.
7. Elkeeb R, AliKhan A, Elkeeb L, Hui X, Maibach HI. Transungual drug delivery: Current status. Int J Pharm. 2010;384(1–2):1–8.
8. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2527–35.
9. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Drugs. 2016;76(6):675–705.
10. Tan EST, Chong W, Tey HL. Nail psoriasis: a review. 2012;13(6):375–88.
11. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2009;23(SUPPL. 1):15–21.
12. Haneke E. Nail psoriasis : clinical features , pathogenesis , differential diagnoses , and management. 2017;51–63.
13. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):131–5.
14. Edwards F, De Berker D. Nail psoriasis: Clinical presentation and best practice recommendations. Drugs. 2009;69(17):2351–61.
15. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. Br J Dermatol. 1998 Oct;139(4):655–9.
16. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: A combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. Acta Derm Venereol. 2002;82(2):140.
17. Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. J Dermatolog Treat. 2009;20(5):308–10.
18. Fredriksson T. Topically Applied Fluorouracil in the Treatment of Psoriatic Nails. Arch Dermatol. 1974;110(5):735–6.

19. De Jong EMGJ, Menke HE, Van Praag MCG, Van De Kerkhof PCM. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: A double-blind study. *Dermatology*. 1999;199(4):313–8.
20. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2001 Nov;68(5):355–8.
21. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% cream: A double-blind study [1]. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):167–8.
22. Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: A prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology*. 2003;206(2):153–6.
23. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol*. 1998;25(4):231–3.
24. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(3):498–506.
25. Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. Cosmética de las uñas. *Piel*. 2005;20(7):357–61.
26. Kushwaha AS, Repka MA, Narasimha Murthy S. A Novel Apremilast Nail Lacquer Formulation for the Treatment of Nail Psoriasis. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(8):2949–56.