



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
Formas farmacéuticas de absorción vía unguar**

Autor: Susana Itxaso Basarrate Novalvos

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2018

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	4
Estructura de la uña	4
Onicomycosis	5
Cambios producidos en la estructura de la uña en presencia de una infección fúngica	7
Principales fármacos implicados en el tratamiento de onicomycosis	8
Absorción transungular	9
Formas farmacéuticas de aplicación transungular.....	10
OBJETIVO	13
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
Promotores de la absorción	13
Métodos mecánicos	14
Métodos químicos:.....	14
Métodos físicos:	16
Otros métodos:.....	19
Tipos de formulaciones que afectan a la absorción del fármaco.....	19
CONCLUSIÓN	20
BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

La terapia tópica es una manera eficaz de tratar enfermedades que afectan a la uña debido a su acción localizada, que tiene como ventaja la reducción de posibles efectos adversos que pueden darse vía sistémica y, por tanto, la posibilidad de aumentar la adherencia del paciente al tratamiento.

El problema de este tipo de tratamientos reside en que la barrera de la uña es muy difícil de atravesar, por lo que las enfermedades que se desarrollan debajo de la uña son poco accesibles. Como solución a este problema y con el objetivo de optimizar la absorción del fármaco, es necesario la adición de un promotor de la absorción a las formulaciones. Estos promotores lo que consiguen es una alteración de la barrera de protección que supone la uña a través de tratamientos químicos, físicos y mecánicos.

En este trabajo se realiza un estudio sobre las diferentes estrategias para promover la absorción de antifúngicos a través de la uña para tratar onicomicosis tópicas. Para ello, se estudian los factores que afectan al paso del fármaco a través de la uña como el tamaño de la molécula del fármaco, la naturaleza hidrofóbica o hidrófila de la molécula, la carga y la naturaleza del vehículo. Además, se tienen en cuenta las distintas formas farmacéuticas existentes y cómo éstas afectan a la absorción de los fármacos.

Palabras clave: uña, absorción transungular, promotor, onicomicosis.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Estructura de la uña

La estructura de la unidad uña es compleja y poco conocida, se compone de cuatro componentes fundamentales:

1. El cuerpo de la uña, también conocido como lámina unguar, que es a lo que generalmente llamamos uña es fino (entre 0,25 y 0,6 mm para las uñas de las manos, y más de 1,3 mm para las uñas de los pies), ligeramente elástico, traslúcido, de estructura convexa y está formada por 25 capas de células queratinizadas muertas. Estas células están unidas estrechamente entre sí a través de numerosas uniones celulares, gránulos de recubrimiento de membrana y desmosomas, que son estructuras celulares especializadas para la adhesión célula-célula. A su vez, el cuerpo de la uña tiene una estructura formada por tres capas, de fuera a dentro: dorsal, intermedia y ventral.⁽¹⁾
2. La matriz, que tiene como función principal producir la lámina unguar y que se encuentra debajo del nacimiento de la uña.⁽¹⁾
3. Los pliegues unguares proximal, distal y laterales de la uña.⁽¹⁾
4. Sistema de soporte de la lámina unguar, que está compuesto por el lecho unguar, el tejido conectivo subyacente, la falange y sus ligamentos.⁽¹⁾

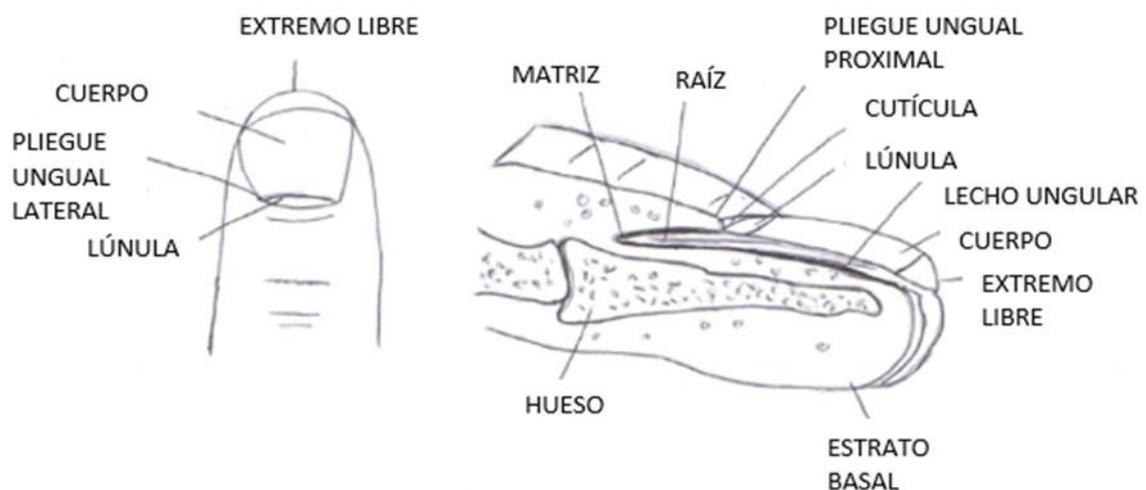


Figura 1. Esquema estructura de la uña

En lo que respecta a la composición química de la uña humana es significativamente distinta de otros tejidos en el cuerpo. La lámina ungular debido a su composición se comporta más como un hidrogel que como una membrana lipofílica, debido a su baja asociación con lípidos. Estas características de la uña nos indican que la vía dominante por la que penetra el fármaco a través de la uña es acuosa. Además, el agua es el principal plastificante de la misma porque al hidratarla se vuelve más elástica y mejora su permeabilidad a las sustancias que apliques sobre ella.⁽²⁾

Por último, su función principal es la de protección y facilitación del agarre y manipulación fina de objetos, pero además tienen otras funciones secundarias, como la de rascado y la cosmética.⁽¹⁾

Onicomycosis

Las uñas pueden verse afectadas por multitud de enfermedades. En muchos casos las alteraciones en éstas son reflejo de condiciones genéticas, metabólicas u otras afecciones sistémicas. Por lo tanto, una exploración de las uñas es necesaria para localizar la causa subyacente.⁽³⁾

Son varios los factores que pueden provocar el desarrollo de una infección ungular. Cabe destacar algunos como: inmunosupresión clínica, medicamentosa o fisiológica, disfunción hormonal, hiperhidrosis, diabetes, insuficiencias circulatorias, traumas y otras patologías ungulares (por ejemplo, la psoriasis ungular), así como algunas actividades ocupacionales específicas.⁽³⁾

Las principales enfermedades que afectan a la uña se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Paroniquia: este tipo de infección puede ser causado por bacterias, hongos y ciertos virus. Consiste en la entrada de una bacteria, hongo o virus en la uña a través de una rotura producida en la misma, esto se traduce en una infección que provoca dolor, enrojecimiento e hinchazón.⁽⁴⁾
- Infección por Pseudomonas: se caracteriza por una decoloración de la uña hacia un tono verdoso. Si la bacteria penetra hasta una capa profunda de la uña como puede ser el lecho ungular, esta decoloración estará más acentuada y podrá provocar la separación del cuerpo de la uña.⁽⁵⁾
- Infección fúngica o por levaduras: este tipo de infección se caracteriza por provocar una separación del plato de la uña. Normalmente aparece con un color amarillento.⁽⁵⁾

- Tinea Unguis: se caracteriza por una disminución del grosor de la uña, deformación y pérdida de la misma.⁽⁴⁾
- Onicotropia: en este caso la uña pierde brillo y se vuelve más pequeña hasta desaparecer.⁽⁴⁾
- Onicogriposis: esta afección es resultado de un traumatismo y consiste en que la uña se curva hacia debajo en forma de garra hincándose en la carne del dedo.⁽⁵⁾
- Koilonychia: normalmente causado por falta de anemia.⁽⁴⁾
- Líneas de Beau: se caracteriza por la aparición de líneas horizontales oscuras provocando depresiones en la uña. Puede ser debido traumatismos, enfermedades metabólicas o malnutrición.⁽⁴⁾
- Hematoma: debido a un traumatismo.⁽⁴⁾

Entre todas las afecciones que pueden afectar a la uña, nos centraremos en la onicomycosis. Esto es debido a la gran cantidad de casos que se conocen de esta enfermedad, además, al ser una infección por hongos, es una candidata ideal para el tratamiento con fármacos antifúngicos y demostrar así la eficacia de la aplicación de estos fármacos sobre la uña para su absorción y efecto local, en lugar de usar antifúngicos sistémicos.⁽⁶⁾

La onicomycosis es una infección ungueal de elevada frecuencia causada por hongos dermatofitos, levaduras y hongos filamentosos no dermatofitos. A pesar de que la mayoría de las veces se descuida, esta patología puede originar una disminución en la calidad de vida de los pacientes, debido a que puede provocar molestias, dolor, limitaciones físicas y ocupacionales, e incluso trastornos psicológicos y emocionales por alteraciones morfológicas y discromías asociadas.⁽³⁾

Una infección fúngica que evoluciona en una onicomycosis, puede invadir el interior de la uña. Este tipo de infección está caracterizada por una separación de la uña con restos de fragmentos debajo de la misma. Normalmente adquiere un color amarillento o blanco, y puede también cambiar la textura y la forma de la uña. La separación de la uña es debido a que el hongo digiere la queratina de la cual está compuesta la uña. A medida que la infección avanza, restos orgánicos se acumulan debajo de la uña favoreciendo su separación y, además, provocando su decoloración. Asimismo, otros organismos infecciosos pueden intervenir, y si no se trata la infección, la uña se separará totalmente y se caerá. ⁽⁴⁾



Figura 3. Distintos tipos de enfermedades fúngicas que pueden afectar a la uña.(4)

Cambios producidos en la estructura de la uña en presencia de una infección fúngica

La aparición de una infección fúngica en la uña, puede afectar a la absorción del fármaco al aplicarlo sobre ella, debido a los cambios físico-químicos y morfológicos que provocan.

Principalmente encontramos que la presencia de una onicomicosis en la uña produce en ella una disminución en la cantidad de agua presente, la concentración de ceramida, la capacidad de formar uniones que tiene el agua y aumenta la porosidad de la uña.(7)

Generalmente, es asumido que las uñas infectadas son más permeables que las uñas sanas, pero se comprobó en un estudio, que esto solo es verdad cuando se aplica sobre la superficie de la uña una molécula pequeña e hidrófila. Esto es un problema, debido a que la mayoría de los fármacos en el mercado que son de uso tópico para el tratamiento de onicomicosis son de naturaleza lipófila.(7)

Aunque se está haciendo un esfuerzo para desarrollar nuevas moléculas con mejores propiedades para la penetración unguilar, este estudio sugiere que en un futuro el desarrollo de nuevas moléculas, debería centrarse en fármacos que sean más hidrófilos, debido a que esta es la vía principal de penetración.(8)

Principales fármacos implicados en el tratamiento de onicomicosis

En el siguiente cuadro se recogen los principales fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento tópico de las onicomicosis, además de sus formas farmacéuticas comercializadas, su indicación y mecanismo de acción. Parte de la información recogida se ha obtenido del Centro de Información de Medicamentos (CIMA).

<u>Antifúngico</u>	<u>Mecanismo de acción</u>	<u>Indicación</u>	<u>Formas farmacéuticas comercializadas</u>
Tioconazol (derivado imidazólico)	Inhibición de la enzima lanosterol desmetilasa, que induce un efecto fungistático que frena la proliferación del hongo.	Actividad frente dermatofitos y levaduras.	Laca de uñas Solución cutánea
Sertaconazol (derivado imidazólico)	Inhibición de la enzima lanosterol desmetilasa, que induce un efecto fungistático que frena la proliferación del hongo.	Actividad frente dermatofitos y levaduras.	Solución cutánea Parches transparentes autoadhesivos.
Miconazol (derivado imidazólico)	Inhibición de la enzima lanosterol desmetilasa, que	Onicomicosis por <i>Candida spp</i>	Solución alcohólica Crema

imidazólico)	induce un efecto fungistático que frena la proliferación del hongo.		
Terbinafina (Alilaminas)	Actúa por inhibición de la escualeno epoxidasa en la membrana celular fúngica. Esto provoca una deficiencia de ergosterol y acumulación intracelular de escualeno, que deriva en la muerte celular del hongo.	Hongos dermatofitos y el género <i>Tinea</i> .	Solución alcohólica Crema
Amorolfina (Morfolinas)	Alteración de la membrana celular destinada principalmente a la biosíntesis de los esteroides, el contenido de ergosterol se reduce y al mismo tiempo se acumulan esteroides pocos frecuentes.	Onicomiasis, causadas por dermatofitos, levaduras y mohos, sin afectación de la matriz de la uña.	Laca de uñas
Ciclopiroxolamina (Hidroxi piridona)	Bloqueante del inicio de la fase G1/S.	Levaduras, hongos dermatofitos y otros filamentosos.	Laca de uñas Crema

Tabla 1. Principales tratamientos tópicos de las onicomiasis.(9)

Absorción transungular

La capacidad de un fármaco anti fúngico para alcanzar el foco de la infección por vía ungueal, en concentraciones suficientes para ejercer una acción fungistática o fungicida, depende de sus características físico-químicas y de la composición de la uña.(10)

El transporte de fármacos a través de la uña depende de las propiedades físico-químicas de la molécula (tamaño, forma, carga e hidrofobicidad), las características de la formulación (naturaleza del vehículo y concentración de la

droga), la presencia de promotores de la absorción y las propiedades de la uña (grosor e hidratación).⁽²⁾

A la hora de desarrollar la formulación se tiene en cuenta lo explicado anteriormente y desarrolla medicamentos capaces de superar estos problemas, tanto por la adecuación de la forma farmacéutica como por la posibilidad de combinar distintos principios activos a diferentes concentraciones.⁽³⁾

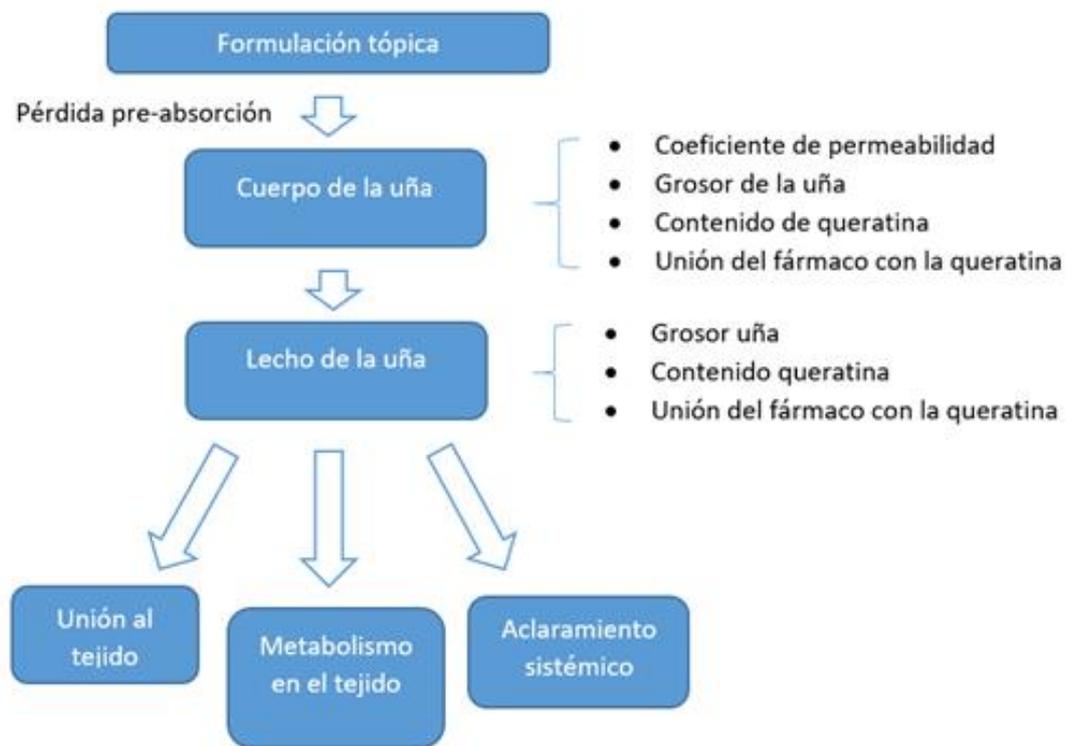


Figura 2. Esquema absorción fármaco a través de la uña

Cabe destacar que para que el tratamiento sea eficaz, el fármaco debe atravesar la barrera de la uña hasta llegar a la matriz germinativa pero sin alcanzar la circulación sistémica para evitar efectos secundarios, comúnmente asociados a la terapia oral, y que solo ejerza un efecto local, lo que mejoraría la adherencia al tratamiento.

Formas farmacéuticas de aplicación transungular

La introducción de nuevos antifúngicos sistémicos (terbinafina, fluconazol e itraconazol) ha permitido desarrollar terapias más eficaces y más seguras (con

menor riesgo). Sin embargo, por la naturaleza prolongada de estas terapias orales, su uso queda restringido a varios grupos de pacientes. Debido a las limitaciones clínicas de la terapia sistémica, con el fin de evitar recidivas, cuando actúan como tratamiento secundario, o incluso de primera línea, el tratamiento tópico suele ser el tratamiento de elección.⁽³⁾

La facilidad y seguridad de los tratamientos antimicóticos ungulares tópicos conduce a que existan diversas opciones terapéuticas disponibles en el mercado.⁽³⁾

Las formulaciones tópicas para el tratamiento de las onicomycosis, normalmente se presentan en la forma de:

- soluciones
- semisólidos (cremas, pomadas o geles)
- lacas ungulares

Cada una de estas formas farmacéuticas presenta unas ventajas y unas desventajas, por lo tanto, es importante tener en cuenta la situación clínica del paciente para elegir la formulación más adecuada.⁽³⁾

La finalidad de una terapia local para la onicomycosis, es la penetración del fármaco a estratos profundos de la uña en cantidades superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI).⁽⁴⁾

TIPO DE FORMULACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Soluciones tópicas	<ul style="list-style-type: none">- Alto grado alcohólico.- Rápida evaporación del vehículo.- Evita residuos.- Evita necesidad de eliminarlos con solventes orgánicos como la acetona.- Evaporación permite la saturación de las sustancias activas presentes, promoviendo la absorción por difusión.	<ul style="list-style-type: none">- Falta de consistencia del vehículo lleva a una focalización del producto ineficiente y una concentración menor de los fármacos en el lugar de acción.

<p>Semisólidas tópicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elevada consistencia. - Elevada adherencia. - Se elimina fácilmente del lugar de aplicación. - Distinta capacidad de permeabilidad que permite modular la absorción del fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor permanencia que las lacas ungulares.
<p>Lacas ungulares</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Buena capacidad de adherencia. - Elevada permanencia en el lugar de acción. - Elevada capacidad de solubilización. - Admite altas concentraciones de sustancias activas. - Formación de un gradiente de concentración de difusión activa. 	

Tabla 2. Distintos tipos de formas farmacéuticas de aplicación en las uñas. ⁽³⁾

Aunque normalmente este tipo de formulaciones que se aplican en la uña se han utilizado de modo decorativo, se ha demostrado que las lacas de uñas que poseen el fármaco en ellas son las formulaciones que tienen la máxima eficacia antifúngica hablando de la absorción transungular.(11)

Este tipo de formulaciones contienen, en general, solventes, cosolventes, polímeros formadores de película, resinas (aumentan la adhesión de la fórmula a la uña), plastificantes (contribuye a la flexibilidad y durabilidad de la formulación, que además aumentan la viscosidad de los colorantes).(11)

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de obtener un estudio sobre las diferentes estrategias que existen actualmente para promover la absorción de antifúngicos por vía unguilar, debido a la variedad de problemas que se observan durante la administración de antifúngicos por esta vía y la gran cantidad de ventajas que supone utilizarla.

METODOLOGÍA

Se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con las fórmulas farmacéuticas de administración unguilar ya que su estudio es el objeto principal de este trabajo.

Se han seleccionado aquellos artículos en los que se describe los temas relacionados sobre el trabajo, desde cuestiones generales de la uña hasta los promotores de absorción.

Como bases de datos de búsqueda se han utilizado fuentes primarias tales como las siguientes revistas científicas: Journal Control Released, European Journalist Pharmaceutical Science, European Journalist Pharmaceutical Biopharma, entre otras. Además, se han usado fuentes secundarias, en concreto índices de referencias bibliográficas: PubMed, Google Académico, Science Direct, CIMA.

Así, en primer lugar, se ha estudiado la vía de administración unguilar, haciendo hincapié en la estructura de la uña y cómo se absorbe el fármaco a través de ella. A partir de esto, se han analizado las distintas barreras que tiene que superar el fármaco al penetrar en la uña, y por último, las distintas estrategias que existen actualmente para superar las dificultades que esta vía ofrece con el fin de mejorar la absorción del fármaco.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Promotores de la absorción

El problema que existe con las actuales formulaciones convencionales, es que tienen una muy baja absorción, debido a que la uña supone una barrera de composición química peculiar y difícil de atravesar. Esto supone una dificultad al tratar enfermedades que se desarrollan en las capas más profundas de la uña. Para solucionar este problema se están estudiando distintas estrategias para promover la absorción de estos fármacos, a través de la utilización de agentes promotores de la absorción.

Existen distintos tipos de promotores de la absorción: físicos, químicos y mecánicos. La misión principal que tienen es la de disminuir la barrera que ofrece la uña a la hora de permitir el paso de fármacos a través de ella. En cuanto a los métodos mecánicos, están más desarrollados y tienen mayor experiencia in vivo. En contraposición, los químicos y físicos siguen en investigación in vitro y los laboratorios se encuentran, actualmente, estudiando estos métodos en muestras de uñas humanas.(12)

Métodos mecánicos: este tipo de métodos llevan usándose por dermatólogos y podólogos durante varios años pero son muy invasivos, por eso los estudios actuales se centran en buscar métodos menos invasivos tanto químicos como físicos. Entre los métodos mecánicos se incluyen dos vertientes:

- Abrasión: consiste en el raspado de la uña reduciendo su grosor hasta incluso destruirla completamente, no debería de producir dolor. Está abrasión consigue disminuir la cantidad de hongo en la uña y deja expuesto el lecho de la misma. A través de este proceso se consigue aumentar la acción del fármaco, se suele repetir para conseguir una eficacia óptima.(13,14)
- Avulsión: la avulsión total o parcial de la uña, consiste en la resección total o parcial de la zona afectada del cuerpo de la uña bajo anestesia. Combina un método químico con uno físico. Primero, agentes queratolíticos como la urea y el ácido salicílico ablandan el cuerpo de la uña antes de proceder con la avulsión. También esta combinación de agentes químicos se usa para realizar una avulsión no quirúrgica.(12,13)

Los métodos quirúrgicos de eliminación total o parcial de la uña se desaconsejan por los posibles problemas posteriores, como la afectación del crecimiento normal de la uña y, por lo tanto, el desarrollo de una uña con mayor predisposición a la infección fúngica y con tendencia a la reinfección, además del efecto antiestético que producen.(9)

Métodos químicos: los estudios que examinan la eficacia de los compuestos químicos que mejoran la absorción unguar de fármacos, están en curso. Como cabe esperar, los

promotores de la absorción usados en la piel no siempre tienen el mismo efecto en las uñas. Hasta ahora, solo unos pocos compuestos se han descrito para mejorar la absorción del fármaco a través de la uña:

- N-acetil-L-cisteína y compuestos mercapto: se ha demostrado que estos dos compuestos en combinación aumentan la permeabilidad del anti fúngico tolnaftato en muestras de uñas. Sin embargo, estudios de post-tratamiento de integridad de barrera demostraron que, estos cambios inducidos en la matriz de queratina de la uña, eran irreversibles. Esto es debido a que el mecanismo de acción de estas moléculas es romper los puentes disulfuro de la uña, que son los responsables de la integridad de la misma y por tanto producen cambios estructurales en ella que son irreversibles.(15)(16)
- 2-n-nonil-1,3-dioxolano: un estudio ha comparado el aumento de la penetración del fármaco econazol en lacas de uñas con 2-n-nonil-1,3-dioxolano y sin él. Los resultados han demostrado que aumenta la penetración del fármaco seis veces más con este compuesto que sin él. Conjuntamente, la concentración mínima inhibitoria de econazol necesaria para llevar a cabo su acción anti fúngica es 14.000 veces menor en presencia de este compuesto.(17)
- Promotores queratolíticos: un estudio ha descrito el efecto de distintos agentes queratolíticos (papaína, urea y ácido salicílico) en la permeabilidad de tres anti fúngicos distintos derivados del imidazol. Se observó que en ausencia de estos agentes queratolíticos no se detectó ninguna penetración de los fármacos a través de la uña en un periodo de 60 días. En el caso del etanol, que funciona como promotor de absorción si se aplica sobre la piel, no sería eficaz si se aplica sobre las uñas, debido a que su acción sobre la piel es mediante la alteración de los lípidos intercelulares, y en el caso de la uña, la proporción de estos lípidos es muy baja.(18)

- Enzimas queratolíticas: al igual que en la piel, en la uña hay una gran cantidad de filamentos de queratina., estos son fácilmente hidrolizables. Se realizaron dos estudios, en ambos se comprobó que la queratinasa había roto la uña, actuando sobre la matriz intercelular, destruyendo su superficie.(19,20)

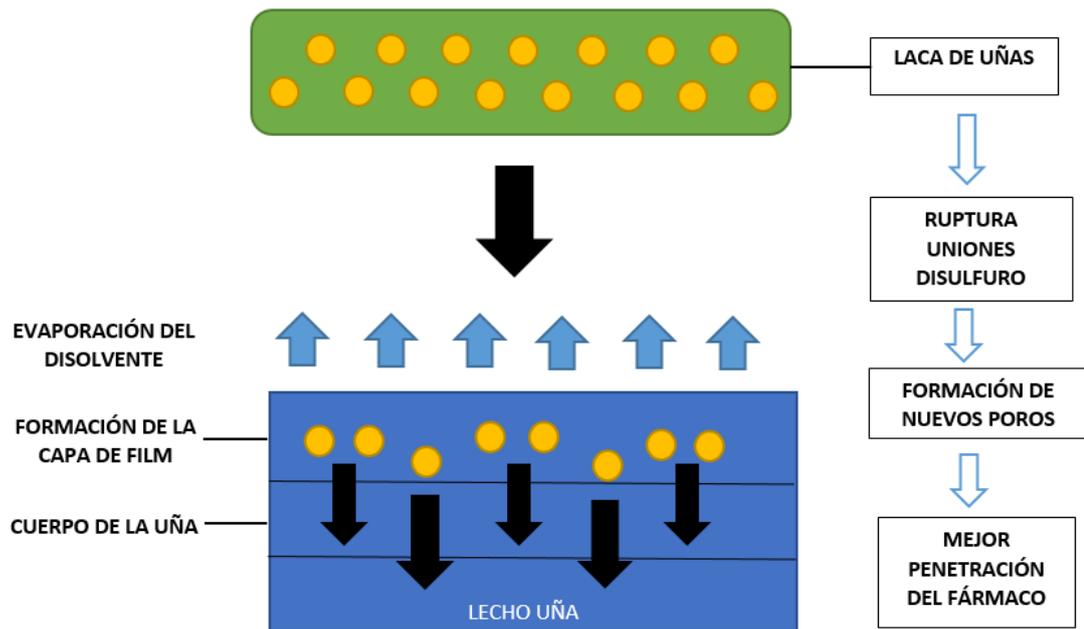


Figura 4. Mecanismo de actuación de los promotores químicos.

Métodos físicos: la composición de la uña nos sugiere que el uso de agentes con efecto fluidificante de los lípidos intracelulares, pueden ayudar a aumentar la permeabilidad de la misma. Se han usado muchas estrategias para sobrepasar las barreras que dificultan el paso del fármaco a través de la uña, entre ellas encontramos las siguientes:(21)

- Electroporación: se basa en la aplicación de un pulso eléctrico que crea unos poros en la bicapa lipídica provocando que el soluto sea permeable y pueda pasar a través de ella.(12)
- Microagujas: este método se basa en el uso de pequeñas agujas, de tamaño micrométrico, que forman agujeros diminutos en la uña facilitando la penetración del fármaco.(12)

- Iontoforesis: supone el paso de un compuesto a través de una membrana usando un campo eléctrico. Según un estudio cuyo objetivo principal fue investigar la eficacia de la iontoforesis en el paso de un fármaco, en este caso la terbinafina, hasta la matriz de la uña a través del pliegue proximal de la misma. En el estudio se comprobó que la cantidad de fármaco que pasó hasta la matriz de la uña en tres horas fue significativamente mayor que la concentración mínima inhibitoria de la terbinafina. Sin embargo, al aplicar el fármaco sin el uso de la iontoforesis, es decir por difusión pasiva, durante 24 horas, no se detectaron niveles del fármaco en la matriz de la uña.(22)
- Hidratación y oclusión: la hidratación podría aumentar el tamaño del poro de la matriz de la uña, mejorando así la penetración ungular. Además, al estar hidratada es más elástica y permeable. La pérdida de agua que puede producirse por la aparición de una infección fúngica en la uña, podría resolverse mediante la técnica de oclusión (que consiste en una técnica pasiva que lo que consigue es evitar la pérdida de agua en la uña) restableciendo así la homeostasis lipídica y del agua.(7)
- “Etching”: surge como resultado de modificar la superficie de la uña por acción química o mecánica, como consecuencia, se forman una gran cantidad de micro porosidades. Esto provoca un aumento del área superficie de absorción de la uña y una disminución del ángulo de contacto; todo esto aporta una superficie ideal para la unión del fármaco, que se traduce en una mejor bioadhesión del compuesto mejorando su absorción.(12) Los agentes utilizados en este método, pueden ser químicos, principalmente ácidos (como el ácido fosfórico o ácido tartárico); o pueden ser agentes físicos, como dispositivos que crean micro porosidades.(4)
- Luz ultravioleta: el uso de este tipo de luz provoca un aumento de la temperatura que mejora la penetración.(12) Para que la irradiación con luz ultravioleta fuese efectiva, la longitud de onda de esta fue de 630 nm con 100 J/cm², y la se hizo incidir horizontal y verticalmente.(23)
- Láseres: es, básicamente, la formación de agujeros en las uñas mediante láseres de microcirugía. Es decir, consiste en la mejora de la

permeabilidad de la uña mediante la ablación parcial de la misma a través de la creación de poros que se extienden hasta la profundidad de la uña. La zona adyacente al área donde se ha producido la ablación también presentaron poros, se asume que es debido a la perturbación térmica de la estructura de la uña. Estas aperturas lo que ofrecen, como resultado, sitios potenciales en los que las formulaciones tópicas podrán quedar retenidas, y que lentamente favorecerán el paso del principio activo a través de la uña.(21,24)

- Ultrasonido de baja frecuencia: un estudio sugirió que la mejora del paso del fármaco a través de la membrana se debía a que el ultrasonido indujo en la membrana cambios de morfología que favorecieron el paso del mismo. (25)

En mi opinión, la elección de un método para promover la absorción, se basaría en el estadio de la enfermedad. Como tratamiento inicial, aconsejaría empezar por métodos químicos debido a que su aplicación es más sencilla y son más accesibles porque están ya incorporados en las formulaciones que adquiere el paciente (lacas, geles, cremas, soluciones) y no necesitan un equipo complementario como los métodos físicos. En el caso de que este tratamiento no sea suficiente, procederíamos al uso de métodos físicos, son algo más complejos y algo más invasivos que los químicos porque modifican la superficie de la uña, pero no tanto como los mecánicos que la llegan a deformar. Si con lo anterior no conseguimos eliminar la infección o si el estadio de la enfermedad es muy avanzado, procederíamos con métodos mecánicos o incluso cirugía. Estos métodos son los más eficaces debido a que son más agresivos y consiguen “romper” la barrera que supone la uña de manera más efectiva, por lo que compensa los problemas posteriores que tienen como el crecimiento anormal de la uña y la estética de la misma.

Otros métodos:

- Nanosistemas: las formulaciones que poseen nanosistemas presentan ventajas en cuanto al tratamiento tópico localizado: asegurar la estabilidad del compuesto activo que se encuentra en su interior, actuar como reservorios a través de los cuales irá difundiendo poco a poco el fármaco a lo largo del tiempo y controlar la liberación del fármaco.(26)
Este método se suele asociar con la creación de microporos mediante microagujas, haciendo que el fármaco difunda a través de la uña con mayor facilidad y a mayor profundidad.(27)

Tipos de formulaciones que afectan a la absorción del fármaco

Según el estudio, se ha demostrado la importancia del tipo de formulación en la absorción del fármaco a través de la uña. En este caso se estudió la penetración del antifúngico ciclosporina en un gel ya comercializado, en un gel experimental y en una laca de uñas ya comercializada. El gel ya comercializado es el que contenía menor concentración del fármaco, a pesar de ello, fue el que consiguió de forma más eficaz, el paso de la ciclosporina a través de la uña. Como hipótesis, se supone que tuvo mejores efectos debido a que el tipo de formulación mejora la hidratación de la uña, por lo que esto mejoraría la permeabilidad de la misma. (12)

La absorción del fármaco también se puede ver afectada dependiendo del pH que posea la formulación en la que se encuentre el fármaco. Esto es debido a que el pH afecta al grado de ionización de ácidos y bases débiles, lo que provoca una disminución en la permeabilidad del paso de la molécula del fármaco a través de la uña.(28)

Además, otro factor que puede afectar a la absorción es la naturaleza del solvente que, en este caso, modificará el grado de hidratación de la uña. Esto también afectará a la solubilidad del fármaco en la formulación, y por tanto su mayor o menor absorción a través de la uña. En teoría las formulaciones acuosas deberían de facilitar la absorción del fármaco, en contraposición a las formulaciones oleosas. Debido a esto, las formulaciones en forma de lacas facilitan la absorción del fármaco porque se evapora el solvente dejando un depósito del fármaco sobre la uña, lo que además ayudará a mejorar la hidratación de la uña, reduciendo la pérdida de agua de la misma.(28)

CONCLUSIÓN

Según el estudio realizado durante todo el trabajo, podemos concluir que la utilización de promotores de la absorción, tal y como se ha hablado anteriormente, facilita la absorción del fármaco y por tanto aumenta la eficacia del uso de este tipo de formulaciones. Esto hace que sean un tipo de formulaciones ventajosas, con respecto a otras.

Por otra parte, el terreno de la aplicación de fármacos tópicos a través de la uña, no está totalmente explorado y se necesita realizar más estudios para resolver los problemas físico-químicos que forman parte del proceso de la absorción ungueal para poder encontrar promotores nuevos más eficaces.

Finalmente, el objetivo sería encontrar mejores alternativas para mejorar la permeabilidad de la uña, mejores formulaciones y métodos más seguros que los que se usan actualmente y mejorarlos. Puede decirse que a mejor formulación, mayor es la posibilidad de alcanzar el éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin B. Histopatología de la uña. Actas Dermosifiliogr 1 de septiembre de 2013;104(7):564-78.
2. Thatai P, Sapra B. Transungual delivery: deliberations and creeds. International Journal of Cosmetic Science. 1 de octubre de 2014;36(5):398-411.
3. Costa Campos J. Tratamiento tópico de la onicomicosis [Internet]. acofarma; 2018. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/7528-ec7037dab58ddc128ed3ebd84ef2b269f9a6b23f/main/files/formula___nov_dic_tratamiento_topico_onicomicosis_acofarma_formulaci__n_magistral.pdf
4. Muralidhar P, Bhargav E, Reddy KR. Transungual Drug Delivery: An Over View. :7.
5. Shireesh Kiran R, Shekar DB, Vishnu P, Vijaya Vara Prasad M. Ungual drug delivery system of ketoconazole nail lacquer. Vol. 2. 2010. 17 p.
6. Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: Potential of Nail Lacquers in Transungual Delivery of Antifungals. Scientifica (Cairo) [Internet]. 2016 [citado 20 de marzo de 2018];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829734/>
7. Chouhan P, Saini TR. Hydration of nail plate: A novel screening model for transungual drug permeation enhancers. International Journal of Pharmaceutics. 15 de octubre de 2012;436(1):179-82.
8. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, Guesné S, Murdan S, Brown MB. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 1 de mayo de 2016;102:178-84.
9. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. Revista Iberoamericana de Micología. 2018;35(1):49-56.
10. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. Journal of the American Academy of Dermatology. 56(5):803-10.

11. Nikam V, B Kotade K, M Gaware V, Dolas R, B Dhamak K, Somwanshi S, Transungual drug delivery system: a review. 2018;
12. Elkeeb R, AliKhan A, Elkeeb L, Hui X, Maibach HI. Transungual drug delivery: Current status. *International Journal of Pharmaceutics*. 15 de enero de 2010;384(1):1-8.
13. Chiacchio ND, Kadunc BV, Almeida ARTD, Madeira CL. Nail abrasion. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2(3-4):150-2.
14. Behl, P.N. Abrasion in the treatment of nail disorders. *Indian J Dermatol*. 1973;18:77-9.
15. Kobayasi Y, Miyamoto M, Subigayashi K, Morimoto Y. Drug Permeation through the Three Layers of the Human Nail Plate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 51(3):271-8.
16. Malhotra GG, Zatz JL. Investigation of nail permeation enhancement by chemical modification using water as a probe. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 91(2):312-23.
17. Hui X, Chan TCK, Barbadillo S, Lee C, Maibach HI, Wester RC. Enhanced Econazole Penetration into Human Nail by 2-n-Nonyl-1,3-dioxolane. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 92(1):142-8.
18. Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Tapia-Olguin P, Kalia YN, Buri P. The Effect of Keratolytic Agents on the Permeability of Three Imidazole Antimycotic Drugs Through the Human Nail. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1998;24(7):685-90.
19. Mohorčič M, Torkar A, Friedrich J, Kristl J, Murdan S. An investigation into keratinolytic enzymes to enhance ungual drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;332(1):196-201.
20. Gradišar H, Friedrich J, Križaj I, Jerala R. Similarities and Specificities of Fungal Keratinolytic Proteases: Comparison of Keratinases of *Paecilomyces marquandii* and *Doratomyces microsporus* to Some Known Proteases. *Applied and Environmental Microbiology*. julio de 2005;71(7):3420-6.
21. Ungual and Transungual drug delivery: *Drug Development and Industrial Pharmacy*: Vol 38, No 8 [Internet]. [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639045.2011.637931?journalCode=iddi20>
22. Manda P, Sammeta SM, Repka MA, Murthy SN. Iontophoresis Across the Proximal Nail Fold to Target Drugs to the Nail Matrix. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;101(7):2392-7.
23. Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Archives of Dermatology*. 1 de enero de 2008;144(1):19-21.
24. Simon Vanstone, Sarah F. Cordery, James M. Stone, Sergey N. Gordeev,, Richard H. Guy. Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail. *Journal of Controlled Release*. 2017;268:72-7.
25. Gudi S. Nail as a promising drug delivery system for controlled release. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4:907-15.
26. Flores FC, Chiu WS, Beck RCR, da Silva CB, Delgado-Charro MB. Enhancement of tioconazole ungual delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *International Journal of Pharmaceutics*. 15 de enero de 2018;535(1):237-44.
27. Chiu WS, Belsey NA, Garrett NL, Moger J, Price GJ, Delgado-Charro MB, et al. Drug delivery into microneedle-porated nails from nanoparticle reservoirs. *Journal of Controlled Release*. 28 de diciembre de 2015;220:98-106.
28. Badola A. A review: Transungual drug delivery a new abd novel system. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*. 16 de octubre de 2017;5(4):7.