

Amorolfina. Indicaciones de un antimicótico clásico

Amorolfine: indications of a classic antifungal

Alfredo Valdez Martínez¹ y Roberto Arenas Guzmán²

¹ Médico Diplomado de Micología

² Jefe de la Sección de Micología

Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

Las micosis superficiales son infecciones fúngicas que afectan las capas externas de la piel, incluidos el cabello y las uñas, son causadas por dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos.

El manejo de las micosis superficiales debe ser conocido por cualquier médico, y muy bien tratado por los profesionales de la dermatología. Existen antifúngicos tópicos como la amorolfina que es seguro y efectivo, que no está disponible para uso sistémico. Es un derivado de las morfolininas que inhibe la biosíntesis de ergosterol, se utiliza en monoterapia, así como combinada con tratamientos sistémicos, especialmente en casos de dermatofitosis de la piel lampiña y onicomiasis.

Presentamos una revisión de la literatura señalando las características de la amorolfina, sus aplicaciones clínicas, niveles de eficacia y disponibilidad en el mercado.

La amorolfina sigue siendo una herramienta valiosa en el tratamiento de las micosis superficiales, ofrece flexibilidad y efectividad tanto en monoterapia como en terapia combinada. Su aplicación de forma correcta puede optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida de los pacientes tratados.

PALABRAS CLAVE: micosis superficiales, dermatofitosis, amorolfina, onicomiasis, tinea corporis.

Introducción

Las micosis superficiales son infecciones fúngicas que afectan las capas más externas de la piel, incluidos el cabello y las uñas. Estas infecciones son causadas por una variedad de hongos que se clasifican principalmente en dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos. Las micosis superficiales son comunes en todo el mundo y pueden afectar a personas de todas las edades y géneros.^{1,2}

ABSTRACT

Superficial mycoses are fungal infections that affect the external layers of the skin, including hair and nails, and are caused by dermatophytes, yeasts, and non-dermatophyte molds.

Managing superficial mycoses is mandatory for dermatologists and GPs. Regarding amorolfine, a morpholine derivative, inhibits ergosterol biosynthesis and provides effectiveness and safety in the treatment of ringworm and onychomycosis.

We performed a literature review about the chemical profile of amorolfine, clinical applications, efficacy, and market availability.

Amorolfine remains a valuable tool in treating superficial mycoses, offering flexibility and effectiveness in monotherapy or combination with systemic treatments. Its proper application can optimize results and improve the quality of life of treated patients.

KEYWORDS: superficial mycoses, dermatophytes, amorolfine, onychomycosis, tinea corporis, topical antifungal.

Los dermatofitos son los agentes causales más frecuentes de las micosis superficiales y pertenecen a cuatro géneros principales: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Nannizzia*.¹

El manejo de estas infecciones es un verdadero reto, ya que varía según el agente causal y la localización de la infección. Se cuenta con antifúngicos tópicos y sistémicos, su elección debe ser cuidadosa y con base

CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas ■ rarenas98otmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Sección de Micología, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

en sus propiedades farmacológicas, seguridad y eficacia.^{2,3}

El tratamiento sistémico no siempre es la opción más adecuada en algunos pacientes, esto se debe a la posibilidad de interacciones farmacológicas, reacciones alérgicas o falta de evidencia de seguridad del medicamento, por lo que las opciones de tratamiento tópico conforman una gran herramienta para el médico tratante. La amorolfina, un medicamento derivado de las morfolinas cuyo principal mecanismo es actuar en la biosíntesis de ergosterol, resulta una opción efectiva y segura para el tratamiento de las micosis superficiales.²⁻⁴

Se puede encontrar en distintas modalidades de aplicación, asegura una buena efectividad en monoterapia, o en combinación con antifúngicos sistémicos mejora las tasas de curación, previene recaídas y reduce tanto la duración del tratamiento sistémico como los costos y riesgos asociados. Por ello es crucial explorar esta opción de tratamiento tópico.²⁻⁴

Tiñas de piel lampiña

Las tiñas de piel lampiña son infecciones causadas por hongos dermatofitos, principalmente del género *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estas infecciones se manifiestan como lesiones eritematosas y descamativas, con frecuencia con bordes activos y prurito.¹

Generalmente el tratamiento incluye el uso de antifúngicos tópicos o sistémicos. Se obtienen altas tasas de curación, tolerabilidad y apego al tratamiento con el uso tópico de amorolfina a partir de la cuarta semana y tasas de curación similares a otras opciones tópicas.⁴⁻⁶

Onicomiosis

La onicomiosis es una de las onicopatías más frecuentes, representa alrededor de 50% de las enfermedades de las uñas, en México ocasiona 30% de los casos de dermatofitosis. De éstas, 80.9% son causadas por *Trichophyton rubrum*, de 5 a 8% por *Trichophyton mentagrophytes* y de 3 a 8% por *Epidermophyton floccosum*.¹

La onicomiosis causa alteraciones cosméticas, por lo que puede tener un efecto emocional, social y ocupacional significativo en la calidad de vida del paciente.² A pesar de la disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos sistémicos, su tratamiento sigue siendo un desafío debido a los fracasos terapéuticos, los eventos adversos, la falta de respuesta inmediata y la alta tasa de recurrencias.^{2,4,6}

Farmacología de la amorolfina

La amorolfina es un derivado de la morfolina, su principio activo es el clorhidrato de dimetil-propil morfolina

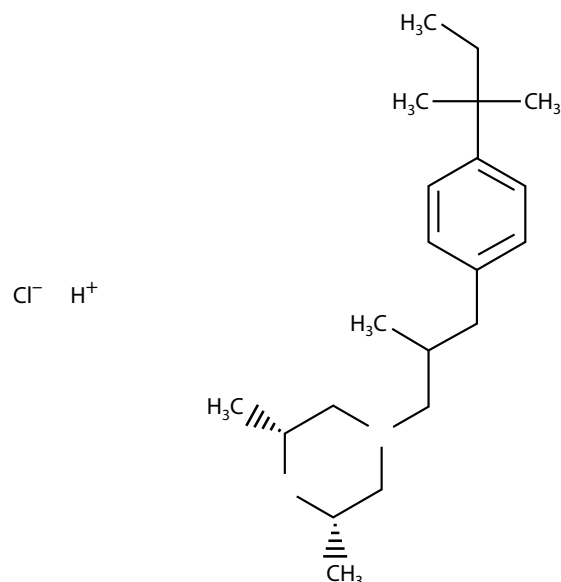


Figura 1. Estructura química de la amorolfina.

(figura 1) y su peso molecular es de 353.98 g/mol actúa inhibiendo dos enzimas clave en la biosíntesis de ergosterol en la membrana celular fúngica: la 14- α reductasa y la 7,8 isomerasa. Esta inhibición conduce a la acumulación de esteroides anómalos, lo que altera la integridad de la membrana celular del hongo, provocando su muerte.^{2,7}

Su acción es tanto fungistática como fungicida, dependiendo de la concentración, y afecta principalmente a la isomerasa, aunque su acción sobre la reductasa es crucial debido a su posición en la vía metabólica (figura 2). Se han observado efectos como la presencia de hifas fúngicas con diámetros aumentados, áreas electrón-translúcidas en el citoplasma, destrucción de la membrana citoplasmática, formación de vesículas y engrosamiento de la pared celular, con células fúngicas necróticas en concentraciones altas (figura 3).⁴

La formación anómala de ergosterol y vesículas genera malformación de la membrana, lo que resulta en la muerte celular.⁴

Farmacocinética

La amorolfina en crema se absorbe de forma percutánea, manteniendo concentraciones efectivas en el sitio de aplicación hasta por tres días. La cantidad que pasa a la circulación sistémica es menor de 10% de la dosis administrada.^{4,8}

La amorolfina penetra y se difunde a través de la lámina ungueal, y puede tener acceso en el lecho ungueal. La absorción de la laca de amorolfina oscila entre 20-100 ng/cm²/h en las uñas y de 100 a 200 ng/cm²/h en la piel lampiña,^{8,10} con un perfil de absorción que muestra un pico a las 24 horas

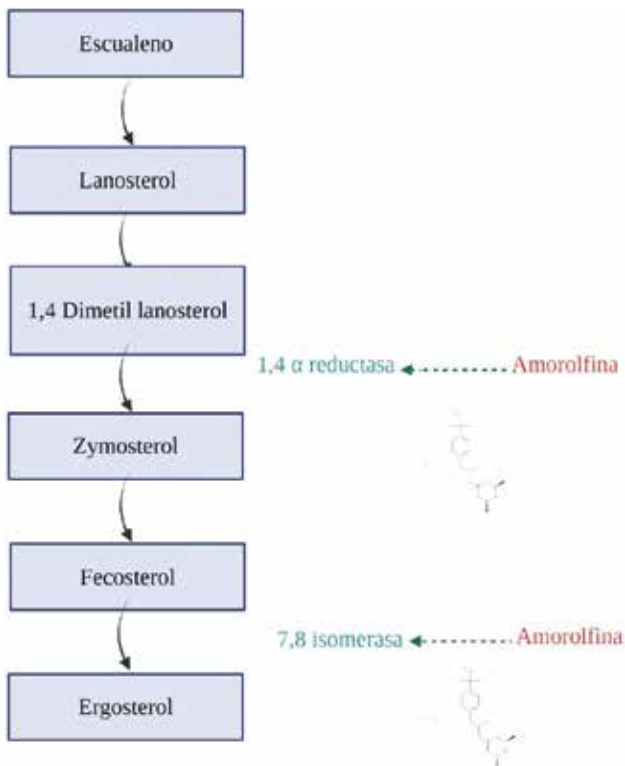


Figura 2. Inhibición enzimática competitiva por la amorolfina bloqueando la síntesis de ergosterol.

seguido de un decremento lento que mantiene los niveles óptimos de eficacia antes de la reaplicación. La absorción sistémica del principio activo es mínima, sin evidencia de acumulación tras un uso prolongado.^{8,9}

Recientemente se ha desarrollado una modalidad en loción al 0.25%, la cual se ha empleado en lesiones extensas en piel peluda. Aunque ésta sólo se encuentra en regiones de la India y Estados Unidos.⁶

Las tres modalidades han demostrado que alcanzan concentraciones mínimas inhibitorias eficaces contra los diferentes agentes etiológicos (MIC <2 mcg/ml).^{4,10}

Indicaciones

La amorolfina es eficaz contra numerosas micosis superficiales. Su espectro de acción *in vitro* cubre muchos de los hongos de importancia médica, incluidos:^{4,11}

- Dermofitos: *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton*.^{4,11}
- Levaduras: *Candida*, *Malassezia* y *Cryptococcus*.^{4,11}
- Mohos: *Alternaria*, *Scytalidium*, *Scopulariopsis*, *Hendersonula* *Aspergillus*.^{4,11}
- Dematiáceas: *Cladosporium*, *Fonsecaea* y *Wangiella*.^{4,11}
- Hongos dimórficos: *Coccidioides*, *Histoplasma* y *Sporothrix*.^{4,11}

Este agente se ha utilizado en el tratamiento de las dermatomicosis, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor en su modalidad de crema en concentraciones de 0.25 a 0.5%;^{4,5} en su modalidad de laca de amorolfina está principalmente indicada para la onicomicosis; y en el caso de modalidad en loción al .25% ha tenido éxito en casos de *tinea corporis* y *tinea cruris*.⁶

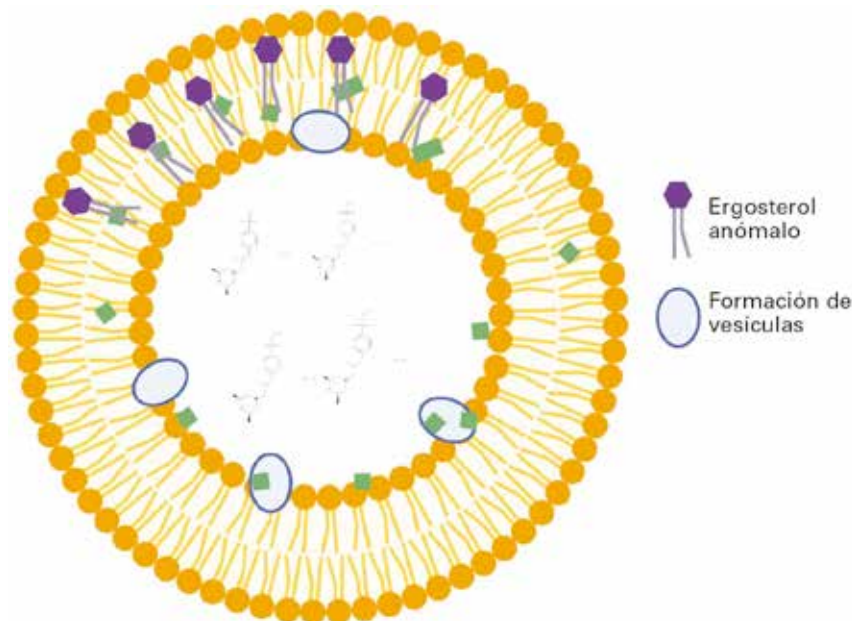


Figura 3. Formación de ergosterol anómalo y vesículas que conducen a la muerte celular del hongo.

Contraindicaciones

La amorolfina está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la misma.⁶

Reacciones adversas

No se tiene información específica sobre la frecuencia de las reacciones adversas, pero en la mayoría de estudios se han reportado menos de 5% de casos con eritema, prurito y sensación de quemadura.^{5,9}

Vías de administración y dosis

Adultos y ancianos

- Onicomycosis: aplicar la solución sobre las uñas infectadas una vez a la semana durante seis meses en las uñas de las manos y 12 meses en las uñas de los pies.^{2,4,6}
- Tiñas de piel lampiña: crema al 0.25-0.5% se aplica en la piel seca e intacta una capa fina en la zona afectada, una vez al día durante seis semanas.^{4,5,6}

Niños

No se han establecido dosis pediátricas, aunque un régimen de aplicación semanal por tres meses, seguido de aplicaciones cada dos semanas los siguientes tres meses ha reportado éxito.¹²

Consideraciones especiales¹³

- Lavar y secar la zona afectada antes de la aplicación del medicamento.
- No discontinuar o interrumpir el tratamiento para evitar recurrencia de la infección.
- No usar la misma lima para las uñas sanas y las infectadas en el caso de la modalidad en laca.
- No debe entrar en contacto con los ojos, oídos y membranas mucosas.

Se puede considerar lo siguiente para optimizar el tratamiento de la onicomycosis y las tiñas de piel lampiña con amorolfina.

1. Diagnóstico y evaluación:
 - Confirmación de onicomycosis mediante examen clínico y micológico.
 - Evaluación de la extensión y severidad de la infección.²
 - Consideración de factores del paciente como comorbilidades y preferencias de tratamiento.²
2. Tratamiento inicial:
 - Para infecciones leves a moderadas: aplicación tópica de laca de amorolfina una o dos veces por semana.²

- Para infecciones graves o extensas: terapia combinada con antifúngicos sistémicos (por ejemplo, terbinafina oral) y laca de amorolfina.^{2,4}
 - Aplicación de crema en la zona afectada, capa fina una vez por día durante seis semanas.^{4,5}
3. Monitoreo y seguimiento:
 - Onicomycosis: evaluación periódica cada tres meses para valorar la respuesta al tratamiento.²
 - Tiñas de piel lampiña: evaluación a las dos semanas de uso para valorar la respuesta al tratamiento.^{2,6}
 - Ajustes en el tratamiento según la respuesta clínica y micológica.²
 4. Manejo de recaídas:
 - Reintroducción o ajuste de la terapia combinada en caso de recaídas.²
 - Consideración de tratamientos adicionales como la debridación mecánica o tratamientos láser.²

Eficacia clínica y uso en monoterapia

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la amorolfina en el tratamiento de las dermatofitosis. En onicomycosis, se recomienda en casos de leve a moderada con menos de 80% de afectación de la uña.^{2,4}

La laca de amorolfina se aplica una o dos veces por semana en las uñas afectadas, y ha mostrado buenos resultados en términos de curación micológica y clínica.^{2,4,6,7,14}

En el caso de pacientes pediátricos ha resultado de gran utilidad, debido a que el tratamiento sistémico con itraconazol y terbinafina en niños no está aprobado por la FDA.¹²

En los casos de tiñas de piel lampiña la crema en capa fina ha demostrado eficacia con resultados similares a otros agentes tópicos como los azoles. Obteniendo una mejora de la sintomatología a partir de la segunda semana y una curación clínica y micológica al promedio de las 4 semanas.^{5,6}

Estrategias de tratamiento combinado

Crema de amorolfina

- Se recomienda la utilización de amorolfina en crema combinada con tratamiento sistémico en casos de tiña complicada o refractaria al tratamiento.^{4,6}

Laca de amorolfina

- Se recomienda la administración del tratamiento tópico al menos durante un año, y de ser posible, continuar su uso hasta 18 meses para mejorar los resultados clínicos.^{2,6}
- Los antifúngicos orales más recomendados en las guías son el fungicida terbinafina y el fungistático itraconazol, cuyas tasas de éxito van de 20 a 80% en monote-

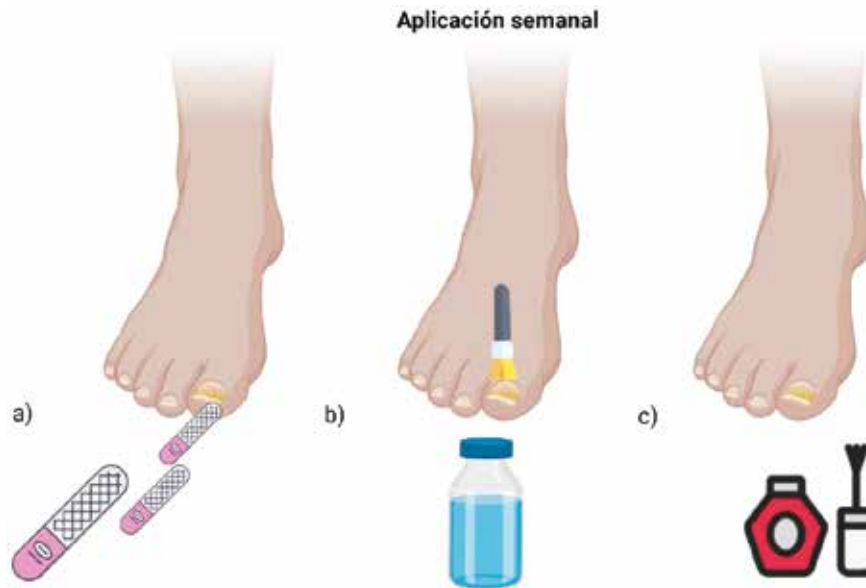


Figura 4. Modo de aplicación de la laca de amorolfina. **A)** Limar y limpiar la uña profundamente. **B)** Aplicar la laca en toda la superficie de la uña. **C)** Se puede aplicar barniz cosmético 24 horas después de la administración de la amorolfina.

rapia, de modo que los tratamientos tópicos como la laca de amorolfina al 5% se aconseja únicamente para prevenir recurrencias o de forma combinada.^{2,12,14}

- No importa el tipo de patógeno involucrado en la onicomicosis, la laca de amorolfina ha demostrado que incrementa los índices de eficacia de la terapia sistémica.^{4,6}
- La combinación de terapia tópica y sistémica se debe recomendar en los casos de onicomicosis refractaria.^{2,6}
- Fractional-erbium YAG 2940 nm combinado con la laca de amorolfina ha mostrado mejoría clínica.¹⁵
- El uso de barnices con nitrocelulosa aplicados 24 horas después de la administración no afecta la acción del medicamento ni su composición antifúngica (figura 4).¹⁶
- Cuando se combina la terapia sistémica y la laca de amorolfina se obtienen menores tasas de recurrencia en la onicomicosis (figura 5).¹⁷

Conclusiones

La amorolfina sigue siendo una herramienta valiosa en el conjunto terapéutico contra la onicomicosis y las tiñas de la piel lampiña. Su uso, tanto en monoterapia como en combinación con antifúngicos sistémicos, ofrece una opción flexible y efectiva para el tratamiento de esta desafiante condición. La implementación de algoritmos de tratamiento basados en la evidencia puede optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Esto muestra beneficios destacables como mayor comodidad en su aplicación para el paciente, lo que favorece la adherencia al tratamiento, así como una estética

aceptable al poder combinarse con toda seguridad con productos cosméticos, como barnices a base de nitrocelulosa, sin afectar la eficacia del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R y Torres E, *Micología médica ilustrada*, 6ª ed., México, McGraw-Hill, 2019, pp. 69-113.
2. Feng X, Xiong X y Ran Y, Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: a meta-analysis and systematic review, *Dermatol Ther* 2017; 30. DOI: 10.1111/dth.12457.
3. Gupta AK, Daigle D y Foley KA, Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review, *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(6):489-502. DOI: 10.1007/s40257-014-0096-2.
4. Haria M y Bryson HM, Amorolfina: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections, *Drugs* 1995; 49(1):103-20. DOI: 10.2165/00003495-199549010-00009.
5. Del Palacio A, Gip L, Bergstraesser M y Zaugg M. Dose-finding study of amorolfina cream (0.125%, 0.25% and 0.5%) in the treatment of dermatomycoses, *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(Suppl 1): 50-5.
6. Bag G, Mubashir S, Sen D y Jadhwar S, Place in therapy of topical amorolfina in the management of onychomycosis and tinea pedis: a survey to understand Indian dermatologists' perspective, *Indian J Clin Exp Dermatol* 2024; 10(2):149-54.
7. Arreaza F, González L, Moraleda I, Plaza M y Yépez E, Uso de la amorolfina tópica en forma de laca en pacientes con onicomicosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras). Estudio multicéntrico abierto, *Dermatol Venez* 2006; 44(4).
8. Franz TJ, Absorption of amorolfina through human nail, *Dermatology* 1992; 184(Suppl 1):18-20.
9. Roncari G, Ponelle CH, Zumbrennen R, Guenzi A, Dingemans J y Jonkman JHG, Percutaneous absorption of amorolfina following a single topical application of an amorolfina cream formulation, *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(Suppl 1):33-6.

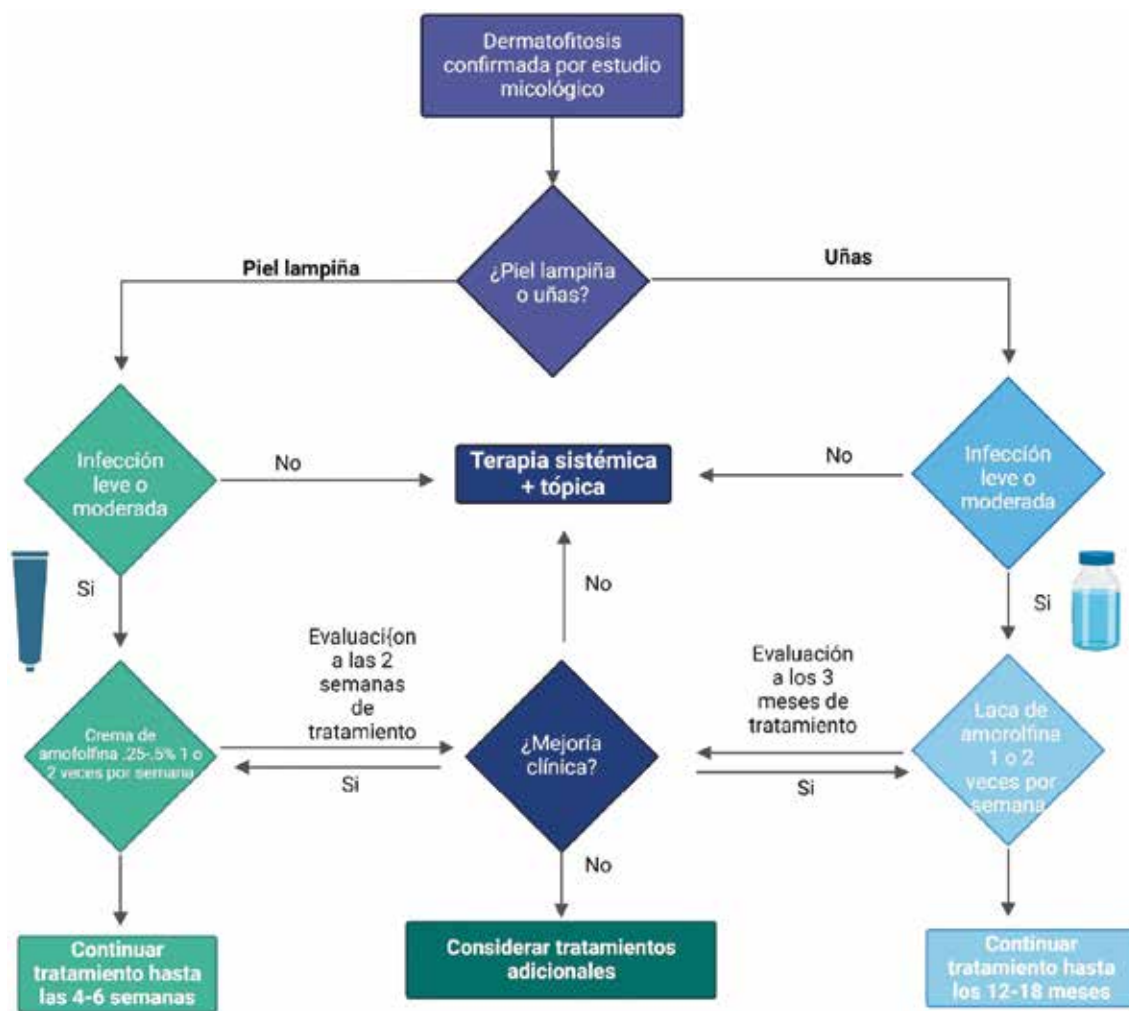


Figura 5. Algoritmo de tratamiento.

10. Polak A, Kinetics of amorolfine in human nails, *Mycoses* 1993; 36:101-3.

11. Polak A, Preclinical data and mode of action of amorolfine, *Dermatology* 1992; 184(Suppl 1):3-7.

12. Chen S, Ran YP, Dai YL, Lama J y Hu WY, Case of infantile onychomycosis successfully cured by 5% amorolfine nail lacquer, *J Pediatr Child Health* 2014; 50:933-4.

13. Pittrof F, Gerhards J, Erni W y Klecak G, Loceryl® nail lacquer: realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy, *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(Suppl 1):26-8.

14. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M y Kaszuba A, Amorolfine vs. ciclopirox: lacquers for the treatment of onychomycosis, *Derm Alergol* 2015; 32(1):40-5. DOI: 10.5114/pdia.2014.40968.

15. Zhang J, Lu S, Huang H, Li X, Cai W, Ma J y Xi L, Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm YAG laser and 5% amorolfine lacquer, *Lasers Med Sci* 2016; 31:1391-6. DOI: 10.1007/s10103-016-1990-z.

16. Sigurgeirsson B, Ghannoum MA, Osman-Ponchet H, Kerrouche N y Sidou F, Application of cosmetic nail varnish does not affect the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer in the treatment of distal subungual toenail onychomycosis: results of a randomised active-controlled study and in vitro assays 2016; 59:319-26.

17. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, Kerrouche N y Sidou F, Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:910-5.