

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Estrategias terapéuticas en las onicomycosis

Natalia Fernández-Chico, Daniel García-Fernández
y Jesús Luelmo Aguilar

Servicio de Dermatología. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària
Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

La onicomycosis es la afección ungüeal más frecuente y pueden ocasionarla diferentes tipos de hongos. Tanto el tipo de onicomycosis como el agente etiológico, el número de uñas afectas y su gravedad y otros factores dependientes del huésped son determinantes de la estrategia terapéutica. En la actualidad se dispone de multitud de opciones para el tratamiento de esta infección, con tasas de fracaso terapéutico y recidiva nada despreciables. No obstante, se trata de un trastorno que no debe pasar inadvertido y contra el que, de ser posible, se debe actuar en sus estadios más tempranos.

EPIDEMIOLOGÍA

La onicomycosis es la afección ungüeal más frecuente en los adultos¹, y su incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas debido a los nuevos estilos de vida y al incremento en el número de individuos inmunodeficientes². Con toda probabilidad se trata de una patología infradiagnosticada, de modo que la prevalencia estimada en la población general varía de forma muy amplia según las series. En general, se considera que oscila entre un 2 y un 8%^{3,4}, pero en un estudio realizado recientemente en Europa se estimó en un 26,9%⁵. En España la prevalencia se estimó en un 2,6% en un trabajo publicado en 1995 por Sais et al¹. En cuanto a la localización, las onicomycosis de las uñas de los pies son más frecuentes que las de las manos, con una proporción en España de 4:1¹.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Pueden ocasionar onicomycosis tres tipos diferentes de hongos: los hongos dermatofitos, los no dermatofitos y las levaduras. Los hongos dermatofitos causan el 90% de las onicomycosis de los pies y el 50% de las de las manos⁶. *Trichophyton rubrum* es el agente causal del 70% de las onicomycosis de los pies y *T. mentagrophytes*, del

20%. En cuanto a las levaduras, la que se aísla con más frecuencia es *Candida albicans* (figs. 1 y 2), que afecta de forma más típica a las uñas de las manos. Los hongos no dermatofitos causan un 2-11% de las onicomycosis y el implicado con más frecuencia es *Scopulariopsis brevicaulis*^{2,7}.

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo y las recurrencias de las onicomycosis, se encuentran las infecciones previas o concomitantes por *T. rubrum*, la edad avanzada, la inmunodeficiencia, la diabetes, las alteraciones en la morfología ungüeal, las enfermedades que afectan a la circulación arterial periférica y factores genéticos que aún están por determinar^{8,9}.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Se distinguen cinco formas clínicas de onicomycosis. La onicomycosis distal y lateral subungüeal (ODL), la onicomycosis blanca superficial (OBS), la onicomycosis proximal subungüeal (OP), la onicomycosis distrófica total (ODT) y la endoniquia. La ODL es la forma más frecuente y se caracteriza por la afección distal del lecho ungüeal que ocasiona una hiperqueratosis subungüeal, onicolisis y engrosamiento de la lámina ungüeal (figs. 3 y 4). La OP es la forma más común en pacientes infectados por el VIH o con otras enfermedades que implican inmunodeficiencia. En este caso, el hongo penetra por debajo de la cutícula y ocasiona una infección de la porción proximal del lecho ungüeal. En la ODT está infectada toda la uña (fig. 5), mientras que en la OBS sólo lo están las porciones más superficiales de la lámina ungüeal¹⁰. En la endoniquia sólo la parte medial de la lámina ungüeal se encuentra afectada, mientras que el lecho se mantiene inalterado.

DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta que el diagnóstico clínico de las onicomycosis no siempre es sencillo y que los tratamien-

PUNTOS CLAVE

- Los hongos dermatofitos causan el 90% de las onicomycosis de los pies, y *Trichophyton rubrum* es el hongo que se aísla con más frecuencia.
- Es esencial recoger las muestras de forma adecuada, ya que su calidad determina el éxito del examen micológico. El material debe recogerse de la zona central y más proximal de la lesión.
- La avulsión química o quirúrgica puede utilizarse como tratamiento adyuvante en casos en que la uña ocasiona dolor o se halla muy engrosada.
- El tratamiento de elección en la onicomycosis blanca superficial son los antifúngicos tópicos.
- Terbinafina es muy eficaz contra los hongos dermatofitos, pero es menos eficaz que itraconazol contra los hongos no dermatofitos y *Candida albicans*.
- En el caso del tratamiento combinado, es preferible asociar fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Correspondencia: Dra. N. Fernández-Chico.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: NFernandezC@tauli.cat



Figura 1. Onicomicosis por *Candida albicans* que afecta a la primera uña del pie.



Figura 2. Onicomicosis por cándidas que afecta a una uña de la mano en una paciente con sida.

tos disponibles son largos y no exentos de efectos indeseables, esta enfermedad debe confirmarse siempre mediante técnicas de laboratorio antes de iniciar un tratamiento antifúngico sistémico. Los exámenes micológicos clásicos siguen siendo las técnicas más baratas y las que ofrecen más información. De este modo, el examen directo conduce a un diagnóstico de presunción, mientras que el cultivo permite confirmar el diagnóstico e identificar el agente causal. A pesar de ello, la sensibilidad de estas técnicas no es del todo satisfactoria y se estima que los falsos negativos pueden alcanzar hasta el 30%¹¹.

Es esencial recoger las muestras de forma adecuada, y se debe tener en cuenta que su calidad determinará la posibilidad de obtener un diagnóstico correcto. Así, como norma general, el material debe recogerse del centro de la lesión y en la zona más proximal de la uña afectada, ya que es en la interfase entre ésta y la uña normal donde es más probable encontrar los hongos viables¹². En el caso de la OBS, es suficiente raspar la superficie de la uña afecta para obtener el material desprendido. Antes de recoger las muestras, es necesario desinfectar la superficie de la uña, por ejemplo con alcohol de 70°.



Figura 3. Onicomicosis distal y lateral subungueal (ODL) limitada al margen lateral ungueal.



Figura 4. Onicomicosis distal y lateral subungueal (ODL).



Figura 5. Onicomicosis distrófica total en un paciente con sida. Además presenta escabiosis y tinea pedis concomitantes.

TRATAMIENTO

Se debe tratar a los pacientes afectados de una onicomicosis con el fin de eliminar las alteraciones estéticas y funcionales, la diseminación de la infección y sus posibles complicaciones, y reducir al mínimo la cantidad de microorganismos y la transmisión de la enfermedad. No

obstante, el tratamiento de las onicomicosis no siempre es fácil. Las tasas de fracaso terapéutico y las recurrencias alcanzan un 25-50%¹³, y además el tratamiento ha de individualizarse atendiendo al tipo de onicomicosis, el agente causal y las características de cada paciente. Por todo ello hay multitud de modalidades terapéuticas para el manejo de esta enfermedad. La avulsión química o quirúrgica, el uso de fármacos por vía tópica o sistémica o la combinación de dos o más de estos tratamientos son algunas de las opciones de las que se dispone en la actualidad. A continuación se comenta cada una de ellas.

Avulsión

La avulsión puede servir como complemento del tratamiento oral o tópico en los casos en que la uña infectada produce dolor o se encuentra muy engrosada¹⁴. La avulsión quirúrgica puede practicarse mediante el raspado de la zona afecta, la laminectomía parcial o total o la matricectomía, entre otros procedimientos. En este caso los agentes antifúngicos deben iniciarse antes o en el momento del acto quirúrgico. La avulsión química consiste en la aplicación local de agentes queratolíticos, como la urea al 40% o el ácido salicílico al 30%, que pueden combinarse con antifúngicos tópicos¹⁵. No obstante, el beneficio a largo plazo de estos procedimientos no está del todo claro y debe evaluarse mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados¹³.

Antifúngicos tópicos

El tratamiento tópico en monoterapia debe considerarse en casos leves o moderados sin afección de la matriz ungueal y en los que hay pocas uñas afectadas, o en la profilaxis a largo plazo de las onicomicosis¹³. En el caso de la OBS, el tratamiento tópico es de elección y más eficaz que el uso de antifúngicos orales¹⁶.

Los antifúngicos tópicos más utilizados en el tratamiento de las onicomicosis son la amorolfina al 5% en laca (Locetar®, Odenil®), el ciclopirox al 8% en laca (Ciclochem®), el tioconazol al 28% en solución (Trosid®) y la combinación de urea al 40% y bifonazol al 1% en pomada (Mycospor Onicoset®) (fig. 6). Los más efectivos son los dos primeros, y hasta la aparición de estas nuevas formulaciones, el tratamiento tópico de las onicomicosis se había considerado prácticamente ineficaz. Por el contrario, las lacas permiten la penetración y la liberación eficientes del principio activo. Así éste se mantiene en la superficie de la uña, desde donde se difunde a través de la lámina hasta alcanzar el lecho ungueal. Además, después de la evaporación del solvente, la concentración del fármaco asciende hasta el 34,8% en el caso de ciclopirox y el 25% en el caso de la amorolfina¹⁶.

Amorolfina. La amorolfina es un agente fungicida derivado de la morfolina que se ha demostrado eficaz contra dermatofitos, levaduras y mohos. Actúa inhibiendo dos enzimas esenciales para la síntesis de ergosterol, la $\Delta 14$ -reductasa y la $\Delta 7$ -8 isomerasa. La ausencia de ergosterol bloquea la formación de la membrana celular y conduce a la muerte del hongo. Numerosos ensayos clí-



Figura 6. Aspecto de las uñas tras la aplicación de una combinación de urea al 40% y bifinazol al 1% tópicos.

nicos han demostrado la eficacia y la seguridad de la amorolfina al 5% en laca en el tratamiento de las onicomicosis. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, Lauharanta et al¹⁷ compararon la eficacia de amorolfina al 2% y al 5% en laca, administradas una vez a la semana durante 6 meses. Tres meses después de finalizar el tratamiento, las tasas de curación, definida como negatividad en el estudio micológico junto con la presencia de una uña normal o con menos del 10% afectado, fueron del 12 y el 38%, respectivamente. El régimen recomendado es la aplicación de la laca una o dos veces por semana hasta la curación clínica, habitualmente 6 meses para las uñas de las manos y 12 meses para las de los pies¹⁵. En general, el tratamiento es bien tolerado y los efectos adversos observados con más frecuencia son las dermatitis de contacto en la región periungueal y, en ocasiones, cromoniquia¹⁸.

Ciclopirox. Es un derivado de la hidroxipiridona con actividad fungicida contra dermatofitos, cándidas y algunos hongos no dermatofitos. Además tiene efecto antibacteriano contra ciertos grampositivos y gramnegativos. Su principal mecanismo de acción deriva de la afinidad para los cationes trivalentes como Fe y Al. La inhibición de éstos afecta al transporte mitocondrial de electrones y, por lo tanto, bloquea el metabolismo del hongo. La eficacia de ciclopirox 8% en laca también ha sido ampliamente demostrada. En dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, se calcularon unas tasas de respuesta clínica, definida como una afección de menos del 10% de la uña y unos resultados micológicos negativos, del 6,5 y el 12% tras la aplicación de ciclopirox una vez al día durante 48 semanas¹⁶. No obstante, el régimen recomendado en la ficha técnica es la aplicación de la laca cada 48 h durante el primer mes, dos veces a la semana durante el segundo mes y una vez a la semana desde el tercero al sexto mes. Los efectos adversos más frecuentes consisten en la aparición de una dermatitis de contacto que, en general, se acaba resolviendo con el uso continuado de la medicación¹⁶.

Otros tratamientos tópicos. Han sido numerosos los antifúngicos tópicos que se han utilizado para el tra-

TABLA I. Interacciones farmacológicas de los antifúngicos orales

Terbinafina	Contraindicado: ninguno Se requiere ajuste de dosis con: antidepresivos tricíclicos, cimetidina, ciclosporina, rifampicina, teofilina y warfarina
Itraconazol	Contraindicado: alprazolam, astemizol, cisaprida, inhibidores de la HMG-Co reductasa, midazolam, terfenadina, trizolam y vincristina Reducción de la eficacia de itraconazol: carbamazepina, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y rifabutina Se requiere ajuste de dosis con: buspirona, busulfán, ciclosporina, digoxina, dihidropiridinas, inhibidores de la proteasa, hipoglucemiantes orales, metilprednisolona, quinidina, tacrolimus y warfarina
Fluconazol	Contraindicado: astemizol y terfenadina Se requiere ajuste de dosis con: antidepresivos tricíclicos, cisaprida, ciclosporina, hidroclorotiazida, fenitoína, rifampicina, anovulatorios orales, sulfonilurea, teofilina, tolbutamida, warfarina y zidovudina

Tomada de: Iorizzo M et al. Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. Expert Opin Drug Deliv. 2005;2:435-40.

tamiento de las onicomycosis. Entre ellos, el tioconazol, la urea en combinación con bifonazol, el miconazol, el ketoconazol y la ciclopiroxolamina. Las ventajas de estos tratamientos radican en las bajas tasas de efectos adversos locales, la ausencia de reacciones adversas sistémicas y la excelente aceptación por parte de los pacientes. No obstante, cualquiera de los antifúngicos tópicos disponibles quedaría relegado al tratamiento de la onicomycosis blanca superficial y de la onicomycosis distal subungueal. En este último caso, una afección > 60% de la uña haría casi completamente ineficaz esta modalidad terapéutica¹⁹. Con la aparición de la amorolfina y el ciclopirox en lacas se mejoró la eficacia del tratamiento tópico de las onicomycosis. No obstante, se precisa de estudios clínicos aleatorizados, controlados y con criterios unificados para establecer la eficacia real de estos tratamientos y poder compararlos¹⁶.

Antifúngicos por vía oral

Con el fin de obtener pautas de tratamiento más cortas y cómodas que con los tratamientos tópicos, se utilizan los tratamientos orales¹⁹. Las principales indicaciones del tratamiento oral son las onicomycosis resistentes al tratamiento tópico, las formas graves (con afección de la matriz ungueal y/o > 50% de la lámina ungueal) y las que afectan a individuos inmunodeficientes²⁰. Se recomienda realizar analíticas basales previas y periódicas con hemograma y función hepática cuando se administre una pauta continua oral, aunque no son necesarias con la pauta pulsátil de itraconazol⁶. Aunque generalmente son bien tolerados, los antifúngicos orales tienen frecuentes interacciones medicamentosas (tabla I). No se deben administrar durante la gestación ni la lactancia.

Los principales antifúngicos orales que se han utilizado en las onicomycosis son la terbinafina, el itraconazol, el ketoconazol, el fluconazol y la griseofulvina. Actualmente el interés de la griseofulvina es histórico y el fluconazol y el ketoconazol han sido desplazados por el itraconazol por su mayor eficacia, menor hepatotoxicidad y menor duración del tratamiento¹³.

Así, en la actualidad, la terbinafina y el itraconazol son los dos fármacos de primera elección en el tratamiento oral de las onicomycosis, ya que ambos se difunden rápidamente a través del lecho y la matriz ungueal¹⁹.

Su eficacia es similar contra las onicomycosis por dermatofitos, pese a que algunos estudios son más favorables a la terbinafina, que posee además una menor tasa de recidiva, aunque la eficacia del itraconazol es mayor contra cándidas y otros no dermatofitos^{6,15,21-26}. Ambos tienen un perfil de seguridad parecido, con escasa hepatotoxicidad, aunque no se recomiendan en hepatopatías crónicas o activas^{19,27}. Aunque ambos tienen diversas interacciones farmacológicas, el uso de terbinafina en principio no está contraindicado con ningún medicamento, pero el del itraconazol sí (tabla I)²⁷. Los diversos estudios señalan que la relación coste-beneficio entre los diferentes antifúngicos orales es más favorable a la terbinafina²⁸.

Itraconazol. El itraconazol es un fármaco triazólico con acción antifúngica fungiestática de amplio espectro²⁷. Actúa sobre la enzima lanosterol 14-dimetilasa del citocromo P-450 bloqueando la vía del ergosterol¹⁹. Tiene una alta afinidad por la queratina, por lo que persiste en el interior de la uña hasta 6 meses después del tratamiento⁶, con lo que evita recidivas (curación micológica del 54-69% y clínica del 65-81%, con índice de recidiva del 9-21%)^{6,13,19,29}. A diferencia de la terbinafina, es eficaz contra *C. albicans*¹⁵. Existen dos pautas de administración eficaces: continua (200 mg/día durante 3 meses) y pulsátil (200 mg/12 h en tandas de 1 semana al mes durante 3 meses), pauta más barata y como mínimo igual de eficaz^{6,30}. Sus principales efectos adversos son la intolerancia gastrointestinal y las cefaleas⁶.

Terbinafina. La terbinafina es un fungicida de amplio espectro perteneciente a la familia de las alilaminas, que actúa inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa de la vía del ergosterol^{15,27,31}. Aunque es muy eficaz contra los dermatofitos, es menos eficaz contra los hongos no dermatofitos y *C. albicans*¹⁵. Las tasas de curación clínica y micológica son del 71 y el 88%, con tasas de recidiva al cabo de 1 año de hasta el 20%^{6,13,19}. También persisten concentraciones terapéuticas en las uñas a los 6 meses de acabar el tratamiento⁶. La dosis recomendada es de 250 mg/día durante 6 semanas para las uñas de las manos y 12 semanas para las de los pies^{6,15}. Los efectos adversos son infrecuentes y destacan los gastrointestinales, los exantemas, la linfocitopenia y la ageusia^{19,27}. Se

han documentado algunos casos de hepatotoxicidad, por lo que se recomienda una determinación basal de la función hepática antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento combinado

El tratamiento combinado pretende conseguir, mediante la combinación de diferentes tratamientos antifúngicos, las siguientes ventajas fundamentales frente a las monoterapias respectivas: acción sinérgica, mayor espectro antifúngico, prevención de resistencias, aumento de las tasas de curación, menor coste y buenas tolerancia y seguridad^{4,20}. Es preferible usar combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción⁴.

La combinación más frecuente es la de antifúngicos tópicos (tioconazol, amorolfina o ciclopirox) y sistémicos (terbinafina o itraconazol). Diversos estudios señalan que son más eficaces estos tratamientos combinados que cualquiera de sus componentes en monoterapia^{4,13}. Aunque clásicamente estas combinaciones se han indicado como tratamiento de segunda elección en pacientes que no respondían a monoterapia tópica durante 6 meses, actualmente se recomiendan como primera elección, sobre todo si hay afección ungueal proximal⁴.

Se puede administrar ambos tratamientos de forma paralela o secuencial, iniciando el tratamiento tópico tras acabar el oral⁴. El interés de la pauta secuencial sería evitar las recurrencias a largo plazo (de hasta 5 años), tanto de la onicodistrofia (17%) como de la onicomicosis (20-50%)⁴. Además, los fármacos tópicos complementan la acción de los sistémicos porque llegan mejor a los bordes laterales de la lámina ungueal¹³. El uso de amorolfina tópica intermitentemente (cada 2 semanas) permitiría evitar las reinfecciones, ya que persiste en la queratina ungueal hasta 14 días⁴. El ciclopirox tópico actúa sobre las esporas, mientras que la terbinafina oral no, con lo que su uso secuencial prevendría recidivas¹³.

También se puede combinar dos antifúngicos orales como terbinafina e itraconazol, pero hay controversia respecto a si su eficacia es o no mayor que la de sus respectivas monoterapias^{13,32}.

BIBLIOGRAFÍA

- Sais G, Jucglà A, Peyrí J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 1995;132:758-61.
- Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:8-12.
- Gill D, Marks R. A review of the epidemiology of tinea unguium in the community. *Austral J Dermatol*. 1999;40:6-13.
- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J EADV*. 2005;19:21-9.
- Burzykowski T, Molenberghs D, Abeck D, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles project. *Mycoses*. 2003;46:496-505.
- Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:415-29.
- Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:217-24.
- Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI. Genetic predisposition – understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:17-9.
- Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis – Risk factor identification and active prevention. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:13-6.
- Hay R. Literature review. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:1-7.
- Fletcher C, Hay R, Smeeton N. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *Br J Dermatol*. 2004;150:701-5.
- Feuilhade de Chauvin M. New diagnostic techniques. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:20-4.
- Gupta AK. Management of onychomycosis: examining the role of monotherapy and dual, triple or quadruple therapies. *Cutis*. 2004;74 Suppl 1:5-9.
- McInnes BD, Dockery GL. Surgical treatment of mycotic toenails. *J Am Pod Med Assoc*. 1997;87:557-64.
- Gupta AK, Scher RK, De Doncker P. Current management of onychomycosis. *Dermatol Clin*. 1997;15:121-35.
- Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003;21:481-9.
- Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% vs. 5% once weekly. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17 Suppl 1:41-3.
- Gupta AK, Einarsen TR, Summerbell RC, Shear NH. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs*. 1998;55:645-74.
- Effendy I. Therapeutic strategies in onychomycosis. *J EADV*. 1995;4 Suppl 1:S3-10.
- Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment opinions – Development of consensus guidelines. *J EADV*. 2005;19 Suppl 1:25-33.
- Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Ventura N, Bardazzi F, Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: An open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:595-600.
- Sigurðsson B, Ólafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Billstein S, Evans GV. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis. *Arch Dermatol*. 2002;138:353-7.
- Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2004;150:537-44.
- Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology*. 1998;197:162-6.
- Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol*. 1998;134:1551-4.
- Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SEM, Hart R, Brunt E, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis. *Arch Dermatol*. 2002;138:811-6.
- Gupta AK, Ryder JE, Skinner AR. Treatment of onychomycosis: pros and cons of antifungal agents. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:25-30.
- Marchetti A, Piech CT, McGhan WF, Neugut AI, Smith BT. Pharmacoeconomic analysis of oral therapies for onychomycosis: A US model. *Clin Ther*. 1996;18:757-77.
- Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollmen A, Oksman R, Rantanen T, et al. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. *Br J Dermatol*. 1997;136:230-4.
- De Doncker P, Decroix J, Piérard GE, Roelant D, Woestenborghs R, Jacqmin P, et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol*. 1996;132:34-41.
- Ryder NS. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol*. 1992;126 Suppl 39:2-7.
- Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:485-91.