



REVISTA ESPAÑOLA DE PODOLOGÍA

Publicación Oficial del Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Evaluación de la mejoría de la onicomycosis tras 6 meses de tratamiento con Ciclopirox al 8% y distintas soluciones vehículo. Un estudio piloto observacional retrospectivo. / Evaluation of the improvement of onychomycosis after 6 months of treatment with Ciclopirox 8% and different vehicle solutions. A retrospective observational pilot study.

Autores / Authors:

Diego León Herce, Sara García Oreja, María Villegas Causapié, Valentina Orihuela Farias, Francisco Javier Álvaro Afonso, José Luis Lázaro Martínez

DOI: [10.20986/revesppod.2024.1695/2024](https://doi.org/10.20986/revesppod.2024.1695/2024)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

León Herce Diego, García Oreja Sara, Villegas Causapié María, Orihuela Farias Valentina, Álvaro Afonso Francisco Javier, Lázaro Martínez José Luis. Evaluación de la mejoría de la onicomycosis tras 6 meses de tratamiento con Ciclopirox al 8% y distintas soluciones vehículo. Un estudio piloto observacional retrospectivo. / Evaluation of the improvement of onychomycosis after 6 months of treatment with Ciclopirox 8% and different vehicle solutions. A retrospective observational pilot study.. Rev. Esp. Pod. 2024. doi: 10.20986/revesppod.2024.1695/2024.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista Española de Podología. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final.



ORIGINAL

Artículo bilingüe español / inglés

Rev Esp Podol. 2024;xx(x):xx-xx

DOI: <http://dx.doi.org/10.20986/revesppod.2024.1695/2024>

Evaluación de la mejoría de la onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox al 8 % y distintas soluciones vehículo. Un estudio piloto observacional retrospectivo

Evaluation of the improvement of onychomycosis after 6 months of treatment with ciclopirox 8 % and different vehicle solutions. A retrospective observational pilot study

Diego León-Herce, Sara García-Oreja, María Villegas-Causapié, Valentina Silvana Orihuela-Farias, Francisco Javier Álvaro-Afonso y José Luis Lázaro-Martínez

Clínica Universitaria de Podología. Universidad Complutense de Madrid, España

Palabras clave:

Onicomiosis, antifúngico tópico, índice de severidad, tratamiento.

Resumen

Introducción: La onicomiosis se trata de una afección con una prevalencia entorno al 5.5 % de la población. Dentro de los tratamientos antifúngicos nos encontramos con tratamientos a nivel tópico y oral. Recientemente se han desarrollado nuevos tratamientos tópicos, como el ciclopirox P-3051, siendo la laca hidrosoluble de referencia. En España se encuentran comercializadas dos lacas con este principio activo y distintas soluciones vehículo en su composición: hidroxipropil-quitosano (HPCH) y Ciclotech®. El objetivo de este estudio fue comparar la evolución de las onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox P-3051 y sus diferentes soluciones vehículo.

Pacientes y métodos: La muestra se compuso de 18 pacientes con onicomiosis de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid tratados entre enero de 2022 y diciembre de 2023. Se valoró cada onicomiosis mediante seguimiento fotográfico y el índice de severidad de onicomiosis (OSI) con una imagen al inicio de tratamiento y otra a los 6 meses.

Resultados: Tras la evaluación de los resultados, hubo una mejoría estadísticamente significativa ($p = 0.012$) del OSI inicial y final en el total de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido. Al realizar una comparación de las puntuaciones medias del OSI al inicio y al final del tratamiento entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.074$).

Conclusiones: Con el ciclopirox tópico al 8 % existe una mejoría del OSI a los seis meses de tratamiento antifúngico independientemente del vehículo que se use. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento tópico de la onicomiosis al usar ciclopirox 8 % con los distintos vehículos.

Keywords:

Onychomycosis, topical antifungal, severity index, treatment.

Abstract

Introduction: Onychomycosis is a condition with a prevalence of around 5.5 % of the population. Within the antifungal treatments we find topical and oral treatments. Recently, new topical treatments have been developed, such as ciclopirox P-3051, which is the reference water-soluble lacquer. Two lacquers are marketed in Spain with this active ingredient and different vehicle solutions in their composition: hydroxypropyl chitosan (HPCH) and Ciclotech®. The aim of this study was to compare the evolution of onychomycosis after 6 months of treatment with Ciclopirox P-3051 and its different vehicle solutions.

Patients and methods: the sample consisted of 18 patients with onychomycosis from the University Podiatry Clinic of the Complutense University of Madrid treated between January 2022 and December 2023. Each onychomycosis was assessed by photographic follow-up and the Onychomycosis Severity Index (OSI) with an image at the start of treatment and another at 6 months.

Results: After evaluation of the results, there was a statistically significant improvement ($p = 0.012$) in the baseline and final OSI in all patients, regardless of the treatment received. A comparison of the mean OSI scores at baseline and at the end of treatment between the two groups showed no statistically significant differences ($p = 0.074$).

Conclusions: With topical ciclopirox 8 % there is an improvement in OSI after six months of antifungal treatment regardless of the vehicle used. No statistically significant differences were found in the efficacy of topical treatment of onychomycosis using ciclopirox 8 % with the different vehicles.

Recibido: 11-11-2023

Aceptado: 30-01-2024



0210-1238 © Los autores. 2024.
Editorial: INSPIRA NETWORK GROUP S.L.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC Reconocimiento 4.0 Internacional
(www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Correspondencia:

Sara García Oreja
sagarc14@ucm.es

Introducción

La onicomicosis es la infección fúngica de las uñas, que supone la mitad de todas las patologías ungueales y que afecta aproximadamente al 5.5 % de la población mundial^{1,2}. Los hongos dermatofitos como *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton* son los microorganismos hallados con mayor frecuencia en las onicomicosis (90 % de las onicomicosis), seguidos de los mohos no dermatofitos y las levaduras¹⁻³.

Los signos clínicos más frecuentes son los cambios en la coloración y el engrosamiento de la lámina ungueal, onicolisis y aparición de hiperqueratosis subungueal^{2,4,5}. Existen varios métodos diagnósticos para confirmar la presencia de infección fúngica, y los estudios más recientes señalan la combinación del cultivo microbiológico más la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como la prueba de referencia, ya que mejora las tasas de detección de onicomicosis y puede ayudar a reducir los resultados falsos negativos^{2,4,6,7}.

Además de la confirmación diagnóstica a través de las pruebas de laboratorio, existen clasificaciones numéricas que permiten evaluar y cuantificar la gravedad y la respuesta al tratamiento de las onicomicosis⁸⁻¹¹. El Índice de Severidad de la Onicomicosis (OSI), introducido y validado por Carney y cols.⁸, es el único sistema de clasificación de puntuaciones (del 0 a 35 puntos) validado disponible, que permite evaluar de manera eficaz la gravedad de la onicomicosis. La clasificación OSI se basa en características clínicas específicas, como la zona afectada, la proximidad de la lesión y la presencia de dermatofitoma o hiperqueratosis de más de 2 mm, que se utilizan para clasificar la ONM como leve (1-5 puntos), moderada (6-15 puntos) o grave (16 o más puntos)¹⁰. Un estudio reciente publicado por Navarro-Pérez y cols.¹⁰ informó, además, de que el OSI es una prueba con alta concordancia entre profesionales con distinta experiencia clínica, que muestra una mayor incidencia de onicomicosis grave en comparación con la clasificación visual, lo que permite guiar el tratamiento.

Existen múltiples tratamientos entre los que destacan los antifúngicos tópicos, los antifúngicos orales y las terapias coadyuvantes como el láser y la terapia fotodinámica^{2,3,12,13}. Todos ellos presentan tasas de curación clínica y micológica muy heterogéneas entre los distintos estudios publicados, con tasas de curación completa que van del 6 % al 9 % con el tratamiento tópico más utilizado (ciclopirox), del 22 % al 46 % con los tratamientos orales (terbinafina e itraconazol) y del 11 % con el tratamiento láser^{2,3,12,13}.

Por ello, recientemente han surgido nuevos tratamientos tópicos en forma de laca hidrosoluble como el ciclopirox P-3051, actualmente el tratamiento tópico de referencia^{14,15}. Hoy en día, en España están comercializadas dos lacas con este principio activo (ciclopirox al 8 %) con distintas soluciones vehículo en su composición: hidroxipropil-quitosano (HPCH) y Ciclotech® (lauril sulfato sódico, hidroxipropil-beta-ciclodextrina y poloxámero-407)¹⁵⁻¹⁸.

Un ensayo clínico reciente comparó los resultados de eficacia entre ambas soluciones a través de la cura micológica y total sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas soluciones vehículo¹⁶. Al tratarse de lacas de reciente aparición, bajo nuestro conocimiento no existe ningún estudio que compare la mejoría con ambos productos de manera objetiva y cuantificada mediante la escala OSI. Por ello, la realización de un estudio piloto que compare ambos tratamientos ayudaría a los profesionales a tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria. Así, el objetivo principal de

este estudio es comparar la evolución de las onicomicosis a través del OSI tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox al 8 % y distintas soluciones vehículo.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo recogiendo todas las historias clínicas de pacientes que presentaban onicomicosis entre enero de 2022 y diciembre de 2023 en el Servicio de Quiropodología de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: pacientes mayores de 18 años, en los que se hubiera realizado un seguimiento mínimo de 6 meses en tratamiento con uno de los antifúngicos tópicos incluidos en el presente estudio (ciclopirox al 8 % con distintas soluciones vehículo), y con pacientes un resultado de cultivo micológico/PCR positivo en onicomicosis. Los criterios de exclusión del estudio fueron: comorbilidades del sistema inmunitario como *diabetes mellitus*, artritis reumatoide y VIH, pacientes con mala adherencia al tratamiento antifúngico tópico y pacientes que no acudieron a un seguimiento mensual.

Los productos incluidos en el estudio son los siguientes: ciclopirox 80 mg/g + HPCH (Onytec®, Laboratorio Almirall S.A); ciclopirox 80 mg/g + Ciclotech® (Dexulac®, Laboratorio Reig Jofre S.A). El tratamiento que se llevó a cabo fue según el protocolo establecido para el tratamiento de la onicomicosis en la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, donde el tratamiento antifúngico tópico es aplicado a diario de manera domiciliar por el paciente y acude mensualmente para revisión y desbridamiento mecánico mediante el corte y fresado exhaustivo de la lámina ungueal afectada. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la elección del tratamiento se realizó previo a la realización del estudio en base al criterio del profesional.

Las variables demográficas recogidas de las historias clínicas fueron: sexo, fecha de nacimiento, edad, número de historia clínica, organismo causal de la onicomicosis y tipo de tratamiento utilizado. La evolución de la onicomicosis fue analizada mediante un seguimiento fotográfico a través de la clasificación OSI según lo descrito por Carney y cols. antes del comienzo del tratamiento antifúngico y primer desbridamiento mecánico, y tras seis meses de tratamiento, ya que es el tiempo mínimo de tratamiento indicado en las fichas técnicas de ambos tratamientos^{8,17,18}.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® para Windows, versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.) utilizando para ello pruebas no paramétricas, dado que el test Shapiro-Wilks mostró que la muestra no presentaba una distribución normal ($p < 0,01$). Para realizar el análisis estadístico de las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado de Pearson; para la comparación de una variable cualitativa y una variable cuantitativa se ha utilizado el test de Wilcoxon Mann-Whitney; y para la comparación de dos variables cuantitativas se ha utilizado el test de Spearman. Se establecieron diferencias significativas en valores de alfa del 5 %, es decir, de $p < 0,05$ para un intervalo de confianza del 95 % y valores beta que establecen una potencia del estudio del 80 %.

El estudio se realizó en base a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y a la legislación nacional vigente que

regulan las investigaciones en las que se usan pacientes como sujetos de la investigación¹⁹.

Resultados

Se recogieron un total de 18 pacientes para la realización del estudio de los cuales catorce eran mujeres (77.8 %) y cuatro hombres (22.2 %). La edad media de todos los pacientes fue de 70.22 ± 8.948. Respecto al patógeno, los hongos dermatofitos fueron los más prevalentes encontrándose en 16 casos (88.9 %) mientras que 2 casos fueron causados por cándidas (11.1 %).

Del total de pacientes, 9 habían recibido tratamiento durante 6 meses con ciclopirox al 8 % + HPCH y los 9 restantes con ciclopirox 8 % + Ciclotech[®].

Los resultados del OSI inicial y final del total de los pacientes pueden observarse en la Tabla I. Hubo una mejora estadísticamente significativa (p valor = 0.012) del OSI inicial y final en el total de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido (Figura 1). Además, se observó un aumento de frecuencias en la clasificación leve y una disminución en los casos moderados, mientras que los casos graves se mantuvieron constantes.

| Tabla I. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento en el total de pacientes. | | | |
|---|-------------|------------|------------|
| | Leve | Moderado | Grave |
| OSI inicial | 6 (33.3 %) | 8 (44.4 %) | 4 (22.2 %) |
| OSI 6 meses | 10 (55.6 %) | 4 (22.2 %) | 4 (22.2 %) |

La Tabla II muestra la frecuencia y porcentaje de casos leves, moderados y severos antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por grupos.

Las puntuaciones medias del OSI antes del inicio de cada tratamiento y las puntuaciones medias del OSI tras 6 meses de cada tratamiento pueden observarse en la Tabla III. Al comparar las puntuaciones medias al inicio y al final del tratamiento entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p valor = 0.074).

Discusión

En este estudio piloto realizado sobre una muestra de 18 pacientes en tratamiento por onicomiosis, observamos una mejora de la

| Tabla II. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por subgrupos de tratamiento. | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Ciclopirox 8 % + Hidroxipropil quitosano (Ony-Tec [®]) | | | |
| | Leve | Moderado | Grave |
| OSI inicial | 4 (44.4 %) | 2 (22.2 %) | 3 (33.3 %) |
| OSI 6 meses | 3 (33.3 %) | 2 (22.2 %) | 4 (44.4 %) |
| Ciclopirox 8 % + Ciclotech [®] (Dexulac [®]) | | | |
| | Leve | Moderado | Grave |
| OSI inicial | 2 (22.2 %) | 6 (66.7 %) | 1 (11.1 %) |
| OSI 6 meses | 7 (77.8 %) | 2 (22.2 %) | 0 (0.0 %) |

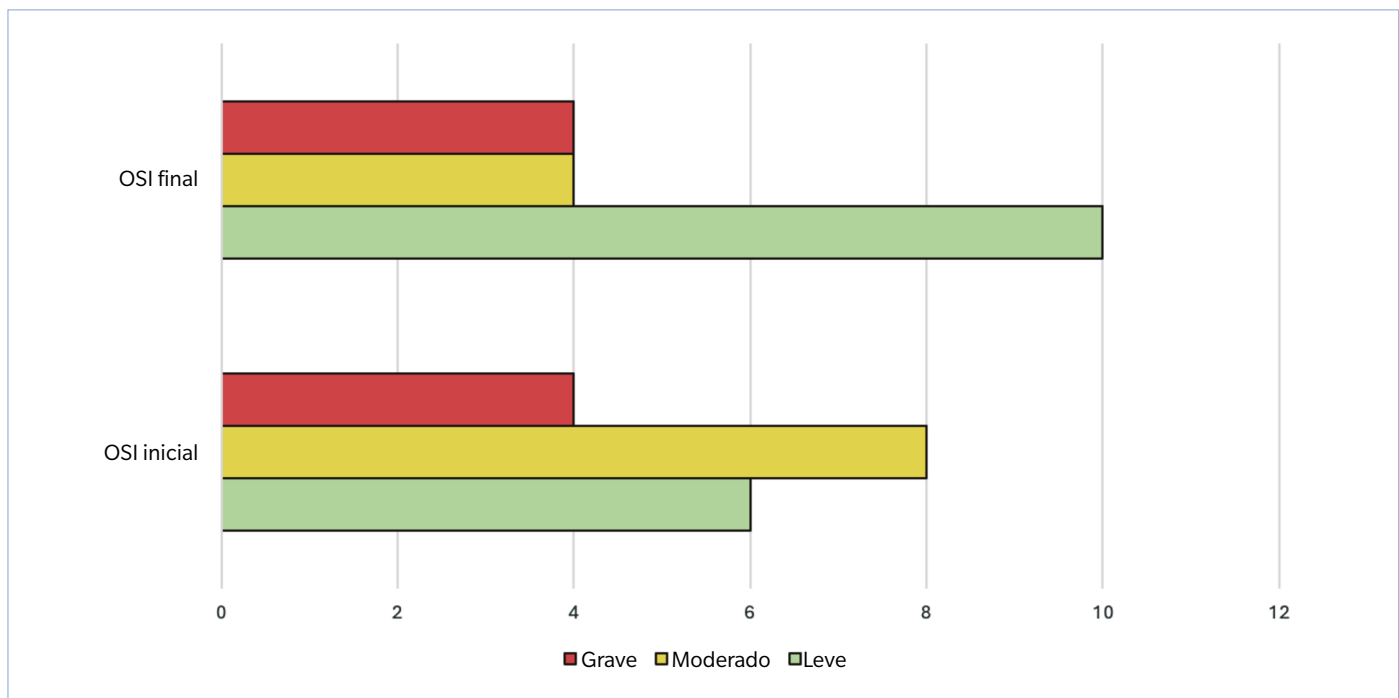


Figura 1. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento en el total de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla III. Puntuaciones del OSI al inicio a los 6 meses del tratamiento.

| | | Ony-Tec® | Dexulac® |
|---------|-----------------|---------------|-------------|
| Inicio | Media (DE) | 11.22 (9.54) | 7.67 (5.57) |
| | Mediana (rango) | 9 (1-25) | 6 (4-22) |
| 6 meses | Media (DE) | 12.78 (11.14) | 3.67 (2.59) |
| | Mediana (rango) | 6 (1-30) | 4 (1-9) |

DE: desviación estándar.

clasificación OSI tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox 8 % + HPCH y con ciclopirox 8 % + Ciclotech® ($p = 0.012$). Estudios previos han validado el OSI como una clasificación con una elevada concordancia interobservadora (ICC = 0.899), independientemente de la experiencia clínica del clínico que lo use, descartando la posibilidad de existir un sesgo de medición en el estudio¹⁰. Zalacaín y cols.¹⁶, en un ensayo clínico realizado en una muestra de 381 pacientes, estudiaron la eficacia de estos tratamientos a través de tasas de curación completa, micológica y mejoría (cura micológica y reducción de los signos clínicos de onicomicosis ≥ 20 %), y no observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.839$) en las tasas de curación completa a las 52 semanas de tratamiento, que fueron de 10.48 % en el grupo tratado con ciclopirox 80 mg/g + Ciclotech® ($p = 0.012$), y de 11.1 % en el grupo tratado con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH. Tampoco encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de cura micológica (tasa de curación del 32 % con ciclopirox 8 % + Ciclotech® y del 27 % con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH) y mejoría (27.2% en el grupo tratado con ciclopirox 8 % + Ciclotech® y 20.6 % en el grupo tratado con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH)¹⁶.

Además, independientemente del grupo de tratamiento, hubo aumento de frecuencias en la clasificación leve y una disminución en los casos moderados, mientras que los casos graves se mantuvieron constantes. Esto sugiere que ambos tratamientos resultan eficaces y son de elección en onicomicosis leves y moderadas, pero en casos graves deberían tenerse en cuenta otros tratamientos como los antifúngicos sistémicos. En el estudio de Zalacaín y cols.¹⁶ solo incluyeron casos de onicomicosis distal de leve a moderada (con afectación de ≥ 20 % a ≤ 60 % de la lámina ungueal adherida al lecho distal sin afectación de la lúnula) debida a hongos dermatofitos. En una revisión reciente sobre el tratamiento de onicomicosis con ciclopirox 8 % + HPCH, los autores refirieron que este producto estaría indicado en casos de onicomicosis de leves a moderadas, causadas por hongos sensibles a ciclopirox sin afectación de la matriz¹⁵.

Bajo nuestro conocimiento este es el primer estudio que informa de las puntuaciones medias y cambios en la clasificación del OSI al inicio y tras 6 meses de tratamiento con estos dos productos, sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos tratamientos.

Los resultados encontrados en cuanto a la frecuencia y porcentaje de casos leves, moderados y severos antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por grupos (Tabla II) puede parecer que indican que las mejoras fueron mayores en el grupo tratado con ciclopirox 8 % + Ciclotech®, al existir un mayor número de casos leves y mayor disminución de los casos moderados y severos al final del estudio, con respecto al otro grupo de tratamiento (0.061), lo que creemos que

pudo deberse a que inicialmente se incluyeron más casos graves tratados con ciclopirox 8 % + HPCH, lo que pudo suponer un sesgo en los resultados.

Las limitaciones que presenta este estudio son la pequeña muestra que se ha recogido para el mismo justificándose como que se trata de un estudio piloto. También, se trata de un estudio unicéntrico en un centro especializado en el tratamiento de onicomicosis, no pudiendo descartar obtener otros resultados en otro tipo de centros. Por último, el tiempo de seguimiento del mismo ha sido limitado a 6 meses, siendo tratamientos en los que la indicación es de mínimo 9 meses^{17,18}.

Al tratarse de un estudio piloto sería interesante de cara a futuros estudios aumentar la muestra y el tiempo de seguimiento con el fin de obtener resultados más consistentes.

En conclusión, el presente estudio ha mostrado que existe una mejoría del OSI a los seis meses de tratamiento antifúngico con ciclopirox tópico al 8 %, independientemente del vehículo que se use. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento tópico de la onicomicosis al usar ciclopirox 8 % con los distintos vehículos.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Contribución

Concepción y diseño del estudio: DLH, SGO.

Recogida de datos: MVC, VOF.

Análisis e interpretación de los resultados: DLH, SGO.

Creación, redacción y preparación del boceto inicial: DLH, SGO.

Revisión final: DLH, SGO, FJAA, JLLM.

Bibliografía

1. Navarro-Pérez D, Tardáguila-García A, García-Oreja S, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review. *Mycoses*. 2023;66(6):459-66. DOI: 10.1111/myc.13577.
2. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):525-39. DOI: 10.1177/1203475417716362.
3. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguat V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-90. DOI: 10.1111/jdv.16394.
4. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Microbiological culture combined with PCR for the diagnosis of onychomycosis: Descriptive analysis of 121 patients. *Mycoses*. 2023;66(12):1045-9. DOI: 10.1111/myc.13648.
5. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):208. DOI: 10.1159/000485632.
6. Gupta AK, Nakrieko KA. Onychomycosis Infections; Do Polymerase Chain Reaction and Culture Reports Agree? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(4):280-6.
7. Gupta AK, Cooper EA, Wang T, Lincoln SA, Bakotic WL. Single-Point Nail Sampling to Diagnose Onychomycosis Caused by Non-Dermatophyte Molds: Utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Histopathology. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(6):671. DOI: 10.3390/jof9060671.
8. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, et al. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis: Onychomycosis

- Severity Index. Arch Dermatol. 2011;147(11):1277-82. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.267.
9. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev Y V. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index). Skin Therapy Lett. 2002;7(Supl. 1):6-7.
 10. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Inter-observer reliability of the Onychomycosis Severity Index depending on clinical experience: A review of 50 cases. Mycoses. 2024;67(1):e13694. DOI: 10.1111/myc.13694.
 11. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. J Dermatolog Treat. 2008;19(2):72-81. DOI: 10.1080/09546630701243418.
 12. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD012093. DOI: 10.1002/14651858.CD012093.pub2.
 13. Fávero MLD, Bonetti AF, Domingos EL, Tonin FS, Pontarolo R. Oral antifungal therapies for toenail onychomycosis: a systematic review with network meta-analysis toenail mycosis: network meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2022;33(1):121-30. DOI: 10.1080/09546634.2020.1729336.
 14. Piraccini BM, Iorizzo M, Lencastre A, Nenoff P, Rigopoulos D. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(5):917-29. DOI: 10.1007/s13555-020-00420-9.
 15. Piraccini BM, Tosti A. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan: Efficacy in Mild-to-Moderate Onychomycosis. Skin Appendage Disord. 2018;5(1):13-9.
 16. Zalacain-Vicuña AJ, Nieto C, Picas J, Martínez H, Bermejo R, Corrales A, et al. Efficacy and safety of a new medicated nail hydrolacquer in the treatment of adults with toenail onychomycosis: A randomised clinical trial. Mycoses. 2023;66(7):566-75. DOI: 10.1111/myc.13543.
 17. Prospecto Dexulac 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; julio de 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84423/P_84423.html.
 18. Prospecto Ony-Tec 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; noviembre de 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72143/P_72143.html.
 19. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.



ORIGINAL

Bilingual article English/Spanish

Rev Esp Podol. 2024;xx(x):xx-xx

DOI: <http://dx.doi.org/10.20986/revesppod.2024.1695/2024>

Evaluation of the improvement of onychomycosis after 6 months of treatment with ciclopirox 8 % and different vehicle solutions. A retrospective observational pilot study

Evaluación de la mejoría de la onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox al 8 % y distintas soluciones vehículo. Un estudio piloto observacional retrospectivo

Diego León-Herce, Sara García-Oreja, María Villegas-Causapié, Valentina Silvana Orihuela-Farias, Francisco Javier Álvaro-Afonso y José Luis Lázaro-Martínez

Clínica Universitaria de Podología. Universidad Complutense de Madrid, España

Keywords:

Onychomycosis, topical antifungal, severity index, treatment.

Abstract

Introduction: Onychomycosis is a condition with a prevalence of around 5.5 % of the population. Within the antifungal treatments we find topical and oral treatments. Recently, new topical treatments have been developed, such as ciclopirox P-3051, which is the reference water-soluble lacquer. Two lacquers are marketed in Spain with this active ingredient and different vehicle solutions in their composition: hydroxypropyl chitosan (HPCH) and Ciclotech®. The aim of this study was to compare the evolution of onychomycosis after 6 months of treatment with Ciclopirox P-3051 and its different vehicle solutions.

Patients and methods: the sample consisted of 18 patients with onychomycosis from the University Podiatry Clinic of the Complutense University of Madrid treated between January 2022 and December 2023. Each onychomycosis was assessed by photographic follow-up and the Onychomycosis Severity Index (OSI) with an image at the start of treatment and another at 6 months.

Results: After evaluation of the results, there was a statistically significant improvement ($p = 0.012$) in the baseline and final OSI in all patients, regardless of the treatment received. A comparison of the mean OSI scores at baseline and at the end of treatment between the two groups showed no statistically significant differences ($p = 0.074$).

Conclusions: With topical ciclopirox 8 % there is an improvement in OSI after six months of antifungal treatment regardless of the vehicle used. No statistically significant differences were found in the efficacy of topical treatment of onychomycosis using ciclopirox 8 % with the different vehicles.

Palabras clave:

Onicomiosis, antifúngico tópico, índice de severidad, tratamiento.

Resumen

Introducción: La onicomiosis se trata de una afección con una prevalencia entorno al 5.5 % de la población. Dentro de los tratamientos antifúngicos nos encontramos con tratamientos a nivel tópico y oral. Recientemente se han desarrollado nuevos tratamientos tópicos, como el ciclopirox P-3051, siendo la laca hidrosoluble de referencia. En España se encuentran comercializadas dos laca con este principio activo y distintas soluciones vehículo en su composición: hidroxipropil-quitosano (HPCH) y Ciclotech®. El objetivo de este estudio fue comparar la evolución de las onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox P-3051 y sus diferentes soluciones vehículo.

Pacientes y métodos: La muestra se compuso de 18 pacientes con onicomiosis de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid tratados entre enero de 2022 y diciembre de 2023. Se valoró cada onicomiosis mediante seguimiento fotográfico y el índice de severidad de onicomiosis (OSI) con una imagen al inicio de tratamiento y otra a los 6 meses.

Resultados: Tras la evaluación de los resultados, hubo una mejoría estadísticamente significativa ($p = 0.012$) del OSI inicial y final en el total de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido. Al realizar una comparación de las puntuaciones medias del OSI al inicio y al final del tratamiento entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.074$).

Conclusiones: Con el ciclopirox tópico al 8 % existe una mejoría del OSI a los seis meses de tratamiento antifúngico independientemente del vehículo que se use. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento tópico de la onicomiosis al usar ciclopirox 8 % con los distintos vehículos.

Received: 28-04-2024

Accepted: 20-06-2024



0210-1238 © The Authors. 2024.
Editorial: INSPIRA NETWORK GROUP S.L.
This is an Open Access paper under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
(www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Correspondence:

Sara García Oreja
sagar14@ucm.es

Introduction

Onychomycosis is a fungal infection of the nails, which constitutes half of all nail disorders and affects approximately 5.5 % of the global population^{1,2}. Dermatophytes such as *Epidermophyton*, *Microsporum*, and *Trichophyton* are the most frequently found microorganisms in onychomycosis (90 % of onychomycosis cases), followed by non-dermatophyte molds and yeasts¹⁻³.

The most common clinical signs include changes in nail coloration and thickening of the nail plate, onycholysis, and the appearance of subungual hyperkeratosis^{2,4,5}. There are several diagnostic methods to confirm the presence of fungal infection, and recent studies indicate that the combination of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) is the reference test, as it improves onychomycosis detection rates and may help reduce false-negative results^{2,4,6,7}.

In addition to diagnostic confirmation through laboratory tests, there are numerical classifications that allow for the assessment and quantification of the severity and response to treatment of onychomycosis⁸⁻¹¹. The Onychomycosis Severity Index (OSI), introduced and validated by Carney et al.⁸, is the only validated scoring classification system (from 0 up to 35 points) available that allows for an effective assessment of the severity of onychomycosis. The OSI classification is based on specific clinical characteristics, such as the affected area, the proximity of the lesion, and the presence of dermatophyte infection or hyperkeratosis > 2 mm, which are used to categorize onychomycosis as mild (1-5 points), moderate (6-15 points), or severe (≥ 16 points)¹⁰. A recent study published by Navarro-Pérez et al.¹⁰ also reported that the OSI is a test with high agreement among professionals with varying clinical experience, showing a higher incidence of severe onychomycosis vs visual classification, which helps guide treatment.

There are multiple treatments, including topical antifungals, oral antifungals, and adjunctive therapies such as laser and photodynamic therapy^{2,3,12,13}. All of these have very heterogeneous clinical and mycological cure rates across different published studies, with complete cure rates ranging from 6% up to 9% with the most widely used topical treatment (ciclopirox), 22% up to 46% with oral treatments (terbinafine and itraconazole), and 11 % with laser treatment^{2,3,12,13}.

Recently, new topical treatments in the form of water-soluble lacquers, such as ciclopirox P-3051, have emerged as the current reference topical treatment^{14,15}. Currently, in Spain, 2 lacquers with this active ingredient (ciclopirox 8%) are marketed with different vehicle solutions in their composition: hydroxypropyl chitosan (HPCH) and Ciclotech® (sodium lauryl sulfate, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, and poloxamer-407)¹⁵⁻¹⁸.

A recent clinical trial compared the efficacy results between both solutions through mycological and total cure without finding statistically significant differences between the 2 vehicle solutions¹⁶. As far as we know, as these lacquers are recently introduced, there is no study that compares the improvement with both products in an objective and quantified manner using the OSI scale. Therefore, conducting a pilot study comparing both treatments would assist professionals in making therapeutic decisions in the routine clinical practice. Therefore, the primary aim of this study is to compare the progression of onychomycosis using the OSI after 6 months on ciclopirox 8 % and different vehicle solutions.

Patients and methods

A retrospective study was conducted by collecting all health records from patients with onychomycosis from January 2022 through December 2023 treated at the Podiatry Service of the University Podiatry Clinic of Universidad Complutense de Madrid (Madrid, Spain).

The study inclusion criteria were patients older than 18 years, who had undergone an, at least, 6-months follow-up on treatment with 1 of the topical antifungals included in this study (ciclopirox 8 % with different vehicle solutions), and patients with a positive mycological culture/PCR result for onychomycosis. The study exclusion criteria were comorbidities of the immune system such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and HIV, patients with poor adherence to topical antifungal treatment, and patients who did not attend monthly follow-ups.

The products included in the study are as follows: ciclopirox 80 mg/g + HPCH (Onytec®, Laboratorio Almirall S.A); ciclopirox 80 mg/g + Ciclotech® (Dexulac® Laboratorio Reig Jofre S.A). The treatment was carried out according to the protocol established for the treatment of onychomycosis at the University Podiatry Clinic of Universidad Complutense de Madrid, where the topical antifungal treatment is applied daily by the patient at home and they attend monthly for review and mechanical debridement through thorough cutting and milling of the affected nail plate. As this was a retrospective study, the choice of treatment was made prior to the study and was left to the professional's criteria.

The demographic variables collected from the patients' health records were sex, date of birth, age, health record No., causative organism of onychomycosis, and type of treatment used. The progression of onychomycosis was analyzed through photographic follow-up using the OSI classification as described by Carney et al. before the start of antifungal treatment and first mechanical debridement, and after 6 months of treatment, as this is the minimum treatment time indicated in the technical data sheets of both treatments^{8,17,18}.

Statistical analysis was performed using SPSS® for Windows, version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, United States), using non-parametric tests, as the Shapiro-Wilk test showed that the sample did not have a normal distribution ($p < 0.01$). For statistical analysis of qualitative variables, the Pearson chi-square test was used; to compare a qualitative variable and a quantitative variable, the Wilcoxon Mann-Whitney test was used; and to compare 2 quantitative variables, the Spearman test was used. Significant differences were established at alpha values of 5%, i.e., $p < 0.05$ for a 95 % confidence interval and beta values establishing a study statistical power of 80%. The study was conducted based on principles originating from the Declaration of Helsinki and the current national legislation regulating research involving patients as subjects of research¹⁹.

Results

A total of 18 patients were included in the study, 14 of whom were women (77.8 %) and 4, men (22.2 %). The mean age of all patients was 70.22 ± 8.948 . Regarding the pathogen, dermatophytes were the most prevalent, found in 16 cases (88.9 %), while 2 cases were caused by candida (11.1 %).

Of the total patients, 9 had received a 6-month regimen of ciclopirox 8 % + HPCH, and the remaining⁹, ciclopirox 8 % + ciclotech®.

The results of the initial and final OSI for all patients can be seen in Table I. There was a statistically significant improvement (p value = 0.012) in the initial and final OSI for all patients, regardless of the treatment received (Figure 1). Additionally, there was an increase in the frequency of mild classification and a decrease in moderate cases, while severe cases remained constant.

Table II shows the frequency and percentage of mild, moderate, and severe cases before the start and after 6 months of treatment by groups.

The mean OSI scores before the start of each treatment and the mean OSI scores after 6 months of each treatment can be seen in Table III. Comparing the mean scores at the start and end of treatment between the 2 groups, no statistically significant differences were found (p value = 0.074).

Discussion

In this pilot study conducted on a sample of 18 patients undergoing treatment for onychomycosis, we observed an improvement

| Table I. OSI classification before the start and after 6 months of treatment for all patients. | | | |
|--|-------------|------------|------------|
| | Mild | Moderate | Severe |
| Initial OSI | 6 (33.3 %) | 8 (44.4 %) | 4 (22.2 %) |
| OSI at 6 months | 10 (55.6 %) | 4 (22.2 %) | 4 (22.2 %) |

| Table II. OSI Classification before the start and after 6 months of treatment by treatment subgroups. | | | |
|---|------------|------------|------------|
| Ciclopirox 8 % + Hydroxypropyl chitosan (Ony-Tec®) | | | |
| | Mild | Moderate | Severe |
| Initial OSI | 4 (44.4 %) | 2 (22.2 %) | 3 (33.3 %) |
| OSI at 6 Months | 3 (33.3 %) | 2 (22.2 %) | 4 (44.4 %) |
| Ciclopirox 8 % + Ciclotech® (Dexulac®) | | | |
| | Mild | Moderate | Severe |
| Initial OSI | 2 (22.2 %) | 6 (66.7 %) | 1 (11.1 %) |
| OSI at 6 Months | 7 (77.8 %) | 2 (22.2 %) | 0 (0.0 %) |

| Table III. OSI scores at baseline and at 6 months in each treatment. | | | |
|--|----------------|---------------|-------------|
| | | Ony-Tec® | Dexulac® |
| Initial (SD) | Mean (SD) | 11.22 (9.54) | 7.67 (5.57) |
| | Median (Range) | 9 (1-25) | 6 (4-22) |
| 6 months | Mean (SD) | 12.78 (11.14) | 3.67 (2.59) |
| | Median (Range) | 6 (1-30) | 4 (1-9) |

SD: standard deviation.

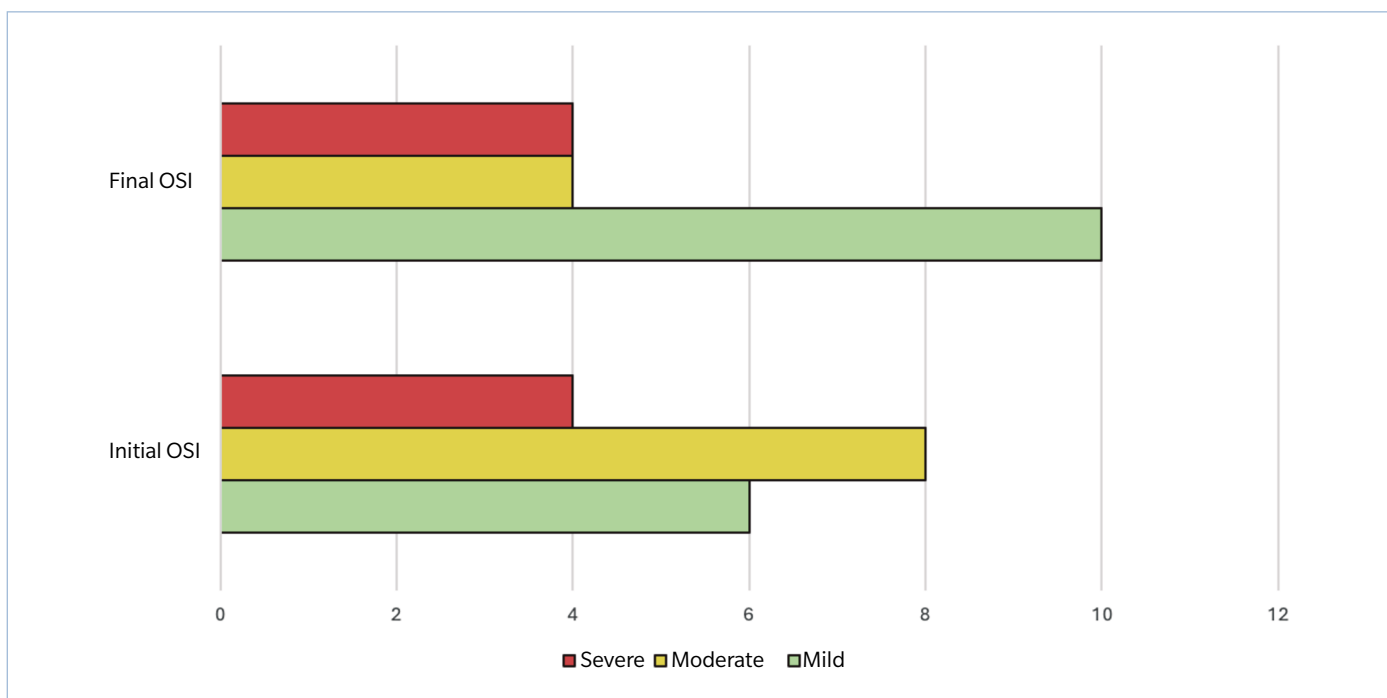


Figure 1. OSI classification before the start and after 6 months of treatment in the total patients included in the study.

in the OSI classification after 6 months of treatment with ciclopirox 8 % + HPCH and ciclopirox 8 % + ciclotech® ($p = 0.012$). Former studies have validated the OSI as a classification with high interobserver agreement (ICC, 0.899) regardless of the clinician's clinical experience, ruling out the possibility of measurement bias in the study¹⁰. In a clinical trial conducted on a sample of 381 patients, Zalacaín et al.¹⁶ studied the efficacy of these treatments through complete cure rates, mycological cure, and improvement (mycological cure and reduction of clinical signs of onychomycosis ≥ 20 %), and did not observe statistically significant differences between the 2 groups ($p = 0.839$) in complete cure rates at 52 weeks of treatment, which were 10.48 % in the group treated with ciclopirox 80 mg/g + ciclotech® ($p = 0.012$), and 11.1 % in the group treated with ciclopirox 80 mg/g + HPCH. They also found no significant differences between the 2 groups in terms of mycological cure (cure rate of 32 % with ciclopirox 8 % + ciclotech® and 27 % with ciclopirox 80 mg/g + HPCH) and improvement (27.2 % in the group treated with ciclopirox 8 % + ciclotech® and 20.6 % in the group treated with ciclopirox 80 mg/g + HPCH)¹⁶.

Moreover, regardless of the treatment group, there was an increase in the frequency of mild classification and a decrease in moderate cases, while severe cases remained constant. This suggests that both treatments are effective and suitable for mild and moderate onychomycosis, but for severe cases, other treatments such as systemic antifungals should be considered. In the Zalacaín et al.¹⁶ study, only cases of distal onychomycosis from mild to moderate (with ≥ 20 % to ≤ 60 % involvement of the nail plate attached to the distal bed without affecting the lunula) due to dermatophytes were included. In a recent review on the treatment of onychomycosis with ciclopirox 8 % + HPCH, the authors stated that this product is indicated for cases of mild-to-moderate onychomycosis caused by fungi sensitive to ciclopirox without involvement of the matrix¹⁵.

As far as we know, this is the first study reporting mean scores and changes in OSI classification at the start and after 6 months of treatment with these 2 products, without finding statistical differences between treatments. The results regarding the frequency and percentage of mild, moderate, and severe cases before the start and after 6 months of treatment by groups (Table II) may suggest that improvements were greater in the group treated with ciclopirox 8 % + ciclotech®, with a higher number of mild cases and a greater reduction in moderate and severe cases by the end of the study vs the other treatment group (0.061), which we believe might be due to initially including more severe cases treated with ciclopirox 8 % + HPCH, possibly introducing a bias in the results.

The limitations of this study are the small sample size, which is justified as it is a pilot study. Additionally, it is a single-center study at a specialized onychomycosis treatment center, and different results might be obtained in other types of centers. Lastly, the follow-up period was limited to 6 months, whereas treatments are indicated for a minimum of 9 months^{17,18}.

As a pilot study, it would be interesting for future studies to increase the sample size and follow-up time to obtain more consistent results.

In conclusion, the present study has shown that there is an improvement in OSI after 6 months of antifungal treatment with topical ciclopirox 8 %, regardless of the vehicle used. We did not find statistically significant differences in the efficacy of the topical

treatment of onychomycosis using ciclopirox 8 % with the different vehicles.

Conflicts of interest

None declared.

Funding

None declared.

Authors' contributions

Conception and study design: DLH, SGO.

Data collection: MVC, VOF.

Result analysis and interpretation: DLH, SGO.

Creation, drafting, and preparation of the initial draft of the paper: DLH, SGO.

Review and final acceptance: DLH, SGO, FJAA, JLLM.

References

1. Navarro-Pérez D, Tardáguila-García A, García-Oreja S, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review. *Mycoses*. 2023;66(6):459-66. DOI: 10.1111/myc.13577.
2. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):525-39. DOI: 10.1177/1203475417716362.
3. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Pigué V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-90. DOI: 10.1111/jdv.16394.
4. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Microbiological culture combined with PCR for the diagnosis of onychomycosis: Descriptive analysis of 121 patients. *Mycoses*. 2023;66(12):1045-9. DOI: 10.1111/myc.13648.
5. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):208. DOI: 10.1159/000485632.
6. Gupta AK, Nakrieko KA. Onychomycosis Infections; Do Polymerase Chain Reaction and Culture Reports Agree? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(4):280-6.
7. Gupta AK, Cooper EA, Wang T, Lincoln SA, Bakotic WL. Single-Point Nail Sampling to Diagnose Onychomycosis Caused by Non-Dermatophyte Molds: Utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Histopathology. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(6):671. DOI: 10.3390/jof9060671.
8. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, et al. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol*. 2011;147(11):1277-82. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.267.
9. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev Y V. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index). *Skin Therapy Lett*. 2002;7(Supl. 1):6-7.
10. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Inter-observer reliability of the Onychomycosis Severity Index depending on clinical experience: A review of 50 cases. *Mycoses*. 2024;67(1):e13694. DOI: 10.1111/myc.13694.
11. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):72-81. DOI: 10.1080/09546630701243418.
12. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD012093. DOI: 10.1002/14651858.CD012093.pub2.
13. Fávero MLD, Bonetti AF, Domingos EL, Tonin FS, Pontarolo R. Oral antifungal therapies for toenail onychomycosis: a systematic review with network meta-analysis toenail mycosis: network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):121-30. DOI: 10.1080/09546634.2020.1729336.
14. Piraccini BM, Iorizzo M, Lencastre A, Nenoff P, Rigopoulos D. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Ony-

- chomycosis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):917-29. DOI: 10.1007/s13555-020-00420-9.
15. Piraccini BM, Tosti A. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan: Efficacy in Mild-to-Moderate Onychomycosis. *Skin Appendage Disord*. 2018; 5(1):13-9.
 16. Zalacain-Vicuña AJ, Nieto C, Picas J, Martínez H, Bermejo R, Corrales A, et al. Efficacy and safety of a new medicated nail hydrolacquer in the treatment of adults with toenail onychomycosis: A randomised clinical trial. *Mycoses*. 2023;66(7):566-75. DOI: 10.1111/myc.13543.
 17. Prospecto Dexulac 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; julio de 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84423/P_84423.html.
 18. Prospecto Ony-Tec 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; noviembre de 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72143/P_72143.html.
 19. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.