



11212 13  
31

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

CENTRO DERMATOLÓGICO  
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

**ONICOMICOSIS DERMATOFÍTICA  
EN NIÑOS TRATADA CON  
TERBINAFINA**

**T E S I S D E P O S G R A D O**  
**EN DERMATOLOGÍA, LEPROLOGÍA Y MICOLOGÍA**

**DRA. LAURA PATRICIA RÍOS BERUMEN**

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

A S E S O R :

DRA. MA. DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES

1994 - 1996



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Vo.Bo.

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.**  
**DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CENTRO**

Vo.Bo.

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ**  
**JEFE DE ENSEÑANZA Y PROFESOR ADJUNTO**



S. S. A.  
D. G. S. P. D. F.  
CENTRO DERMATOLÓGICO  
DR. LADISLAO DE LA PASCUA  
DIRECCION

---

*A mis padres por todo el cariño y  
apoyo que siempre me han brindado.*

*A mi hijo Gustavo por su paciencia y comprensión.*

*A Mario por su amor y compañía.*

*A Ricardo, Gustavo, Manuel, Martha, Lety  
y especialmente a Luis y Lupita.*

*A la Dra. Obdulia Rodríguez R.  
por haberme permitido ser parte de esta  
gran familia que es el Centro Dermatológico Pascua.*

---

---

*Al Dr. Fermín Jurado S. con mi más  
sincera admiración y respeto.*

*A la Dra. Ma. Carmen Padilla por su  
valiosa asesoría y apoyo incondicional.*

*A todos mis maestros con cariño.*

*A la Dra. Lety Martínez y Dra. Mireya Dessavre  
por su amistad sincera.*

---

---

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b>	<b>4</b>
<b>EMBRIOLOGIA DE LA UÑA</b>	<b>5</b>
<b>ANATOMIA DE LA UÑA</b>	<b>5</b>
<i>Lámina ungueal</i>	6
<i>Hiponiquio</i>	7
<i>Pliegues proximal y laterales</i>	7
<i>Matriz ungueal</i>	8
<i>Lecho ungueal</i>	9
<i>Vascularización ungueal</i>	10
<i>Inervación del aparato ungueal</i>	11
<b>HISTOPATOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>BIOQUIMICA E HISTOQUIMICA DE LA LAMINA UNGUEAL</b>	<b>12</b>
<b>FISIOLOGIA DEL APARATO UNGUEAL</b>	<b>13</b>
<b>ONICOMICOSIS</b>	<b>15</b>
<i>Definición</i>	15
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>15</b>
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>ONICOMICOSIS DERMATOFITICA</b>	<b>18</b>
<b>ONICOMICOSIS POR HONGOS NO DERMATOFITICOS</b>	<b>20</b>
<b>CLASIFICACION DE LAS ONICOMICOSIS</b>	<b>23</b>
<i>Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL)</i>	24
<i>Onicomicosis subungueal proximal (OSP)</i>	26
<i>Onicomicosis blanca superficial (OBS)</i>	28

---

<i>Onicomicosis distrófica total (ODT)</i>	29
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>29</b>
<i>Examen microscópico directo</i>	30
<i>Cultivo</i>	31
<i>Estudio histológico</i>	32
<i>Inmunohistoquímica</i>	33
<i>Microscopía confocal in vivo</i>	34
<i>Citometría de flujo</i>	34
<b>DIAGNOSTICO DIFERENCIAL</b>	<b>35</b>
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>38</b>
<i>Eliminación del material infectado</i>	38
<i>Tratamiento antifúngico</i>	39
<b>Lugar de acción de drogas antimicóticas</b>	<b>40</b>
<i>Tratamiento tópico</i>	41
<b>Tioconazol</b>	<b>41</b>
<i>Bifonazol</i>	42
<b>Ciclopiroxolamina</b>	<b>42</b>
<b>Amorolfina</b>	<b>43</b>
<i>Tratamiento sistémico</i>	44
<b>Griseofulvina</b>	<b>45</b>
<b>Ketoconazol</b>	<b>46</b>
<b>Itraconazol</b>	<b>48</b>
<b>Terbinafina</b>	<b>50</b>
<b>Fluconazol</b>	<b>56</b>
<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>58</b>
<i>Antecedentes</i>	58
<i>Hipótesis</i>	58
<b>Objetivos</b>	<b>58</b>

---

---

<b>Justificación</b>	<b>59</b>
<b>Diseño</b>	<b>59</b>
A) Tipo de estudio:	59
B) Grupo de estudio:	59
C) Criterios de inclusión:	59
D) Criterios de exclusión:	60
E) Criterios de eliminación:	60
F) Variables a evaluar:	60
<b>Descripción de la investigación</b>	<b>61</b>
Dosis del medicamento	61
Período de tratamiento:	62
Período de seguimiento:	62
<b>Parámetros de evaluación</b>	<b>63</b>
A) Parámetros de evaluación clínica y eficacia terapéutica.	63
1.- Superficial ungueal sana.	63
2.- Hiperqueratosis.	64
3.- Onicolisis.	65
B) Parámetros de eficacia micológica.	66
C) Parámetros de tolerabilidad.	66
<b>RESULTADOS</b>	<b>68</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>82</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>87</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>88</b>
<b>APÉNDICE</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>105</b>

---

---

## INTRODUCCION

El término de onicomycosis se aplica a las infecciones ungueales causadas por hongos, siendo los más frecuentes los dermatofitos, seguidos por levaduras del género *Candida* y otros de tipo oportunista (mohos).

Se considera la onicopatía más frecuente del adulto y una patología muy rara en niños. El diagnóstico se confirma con estudio micológico. Actualmente existen varias alternativas de tratamiento tópico y/o sistémico.

Hasta hace pocos años se creía que la tiña de las uñas en los niños se presentaba de manera excepcional, existiendo pocas comunicaciones en la literatura internacional. Nosotros consideramos que esta patología se presenta con más frecuencia de lo que se diagnostica, por lo que realizamos un estudio para obtener la frecuencia, el agente causal más importante, el núcleo familiar como fuente de contagio y además dar un tratamiento adecuado con mínimos efectos secundarios, ya que no existe en nuestro medio un tratamiento específico para la onicomycosis dermatofítica en niños.

El tamaño de la muestra de dicho estudio fué de 15 niños de 4 a 12 años de edad con diagnóstico clínico y micológico de onicomycosis dermatofítica, que acudieron al Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua en un período de 8 meses, comprendido de febrero a septiembre de 1995, los cuales fueron tratados con terbinafina oral y se evaluó la eficacia terapéutica y tolerabilidad. El tratamiento se instituyó durante 16 semanas con un seguimiento posterior de 36 semanas, con control clínico, micológico y fotográfico en cada una de las visitas.

Además se realizó una revisión bibliográfica de la epidemiología, clasificación, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento de las onicomycosis.

## EMBRIOLOGIA DE LA UÑA

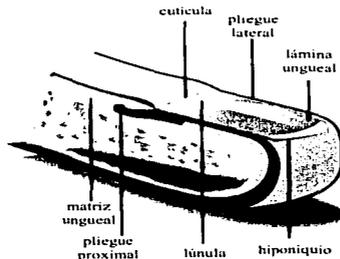
La uña como todas las faneras se deriva del ectodermo y su desarrollo embrionario se inicia en la sexta semana de vida intrauterina presentandose como un esbozo de células epiteliales en el dorso de los dedos debido a la invaginación de la epidermis en la dermis, trazandose una zona rectangular que corresponde al campo de la uña <sup>1,2,3</sup>.

En la vigésima semana, las células de la matriz ungueal muestran división, diferenciación y queratinización, y se inicia la formación de la lámina ungueal y su desplazamiento distal, en este estadio la lámina ungueal pierde su capa granulosa <sup>4</sup>.

El aparato ungueal completa su desarrollo entre las 24ava y 36ava semana de vida fetal. Las uñas de las manos y los pies se desarrollan simultáneamente <sup>3</sup>.

## ANATOMIA DE LA UÑA

La uña es un apéndice laminar córneo, rígido, relativamente inflexible que cubre la superficie dorsal y distal de los dedos. Se le conoce como unidad ungueal y esta constituida por varias estructuras: lámina ungueal, hiponiquio, pliegues proximal y laterales, matriz y lecho ungueal.



*Fig. 1. Sección longitudinal de un dedo mostrando las estructuras del aparato ungueal.*

---

### **Lámina ungueal**

Es una estructura córnea de forma rectangular unida al lecho y al pliegue proximal del dedo que cubre una cuarta parte de su longitud, tiene un grosor de 0.3 a 0.65 mm.

Esta formada por una extensión progresiva y aplanada de células empaquetadas, queratinizadas, adherentes que se interdigitan, estas células carecen de núcleos u organelos, estan unidas por eslabones intercelulares y uniones desmosomales firmes, tienen disposición inclinada desde el borde proximal al distal. La superficie dorsal es lisa y la ventral o palmar es irregular.

La lámina ungueal la constituyen 3 capas horizontales: una delgada lámina dorsal una lámina intermedia más gruesa y una capa ventral procedente del lecho ungueal. En su porción proximal se encuentra la lúnula que es una opacidad blanquecina en forma de media luna debido a la dispersión de la luz por la vascularidad de lecho ungueal <sup>3</sup>.

La uña en este sitio es más delgada ya que corresponde a una zona queratogena en donde hay condensación citoplasmática antes de que las células pasen a formar la uña. El color blanco es similar al observado en la Icuconiquia en donde frecuentemente se encuentran células nucleadas en la uña.

El contorno de la lámina ungueal esta formado por el anclaje al ligamento anterior del hiponiquio al periostio de la falange distal. Tiene una forma paralela a la falange distal lo cual se atribuye a los tendones circulantes <sup>7</sup>. Para Zaias <sup>8</sup> la longitud de la matriz determina el grosor del plato ungueal, el cual varía a lo largo de su estructura, siendo más grueso en el borde distal, aproximadamente de 0.6 mm y 1 mm en manos y pies respectivamente.

Existen muchas controversias en cuanto al origen de la uña, en cuanto a si se forma de diferentes estructuras o solo de la matriz. Samnan y Zaias <sup>8,9</sup> mencionan que en condiciones

---

---

patológicas el lecho ungueal aumenta en la parte ventral a la superficie interior de la lámina ungueal.

### *Hiponiquio*

Es el tejido situado abajo de la uña y cerca del borde libre de la uña. Se inicia donde termina el lecho ungueal, marca el inicio de la epidermis distal, cuenta con una capa granular y apéndices, está sometido a queratinización normal, es el primer sitio de queratinización en la unidad ungueal y de toda la epidermis en el embrión. Contribuyen a su formación la lámina y el lecho ungueal. Presenta una capa de queratina delgada, compacta, hipocrómica que sella el espacio entre el lecho ungueal y el borde libre del plato y actúa como una barrera impermeable. Es el sitio más frecuente de onicomiosis del tipo subungueal distal <sup>7,8</sup>.

### *Pliegues proximal y laterales*

La lámina ungueal está limitada por los surcos o pliegues proximal y laterales. Estos pliegues son la continuación de la piel alrededor de la base de la uña y en las partes laterales de la lámina ungueal <sup>5</sup>.

El pliegue ungueal proximal es una invaginación cuneiforme que cubre aproximadamente una cuarta parte de la uña, y se forma a partir de la piel del dorso de la porción distal del dedo, la uña surge por debajo de este pliegue que consiste en la continuación de la dermis y epidermis de la piel del dorso del dedo <sup>3</sup>.

La superficie dorsal tiene glándulas sudoríparas pero no tiene folículos ni glándulas sebáceas. La superficie ventral está firmemente adherida a la uña, su epitelio es muy delgado y se llama eponiquio, forma el techo del surco ungueal proximal, no tiene apéndices.

---

La cutícula se forma al crecer hacia afuera la superficie ventral del pliegue ungueal proximal sobre la superficie dorsal de la uña, esta formado por extracto córneo, siendo una prolongación córnea igual que la uña y va firmemente adherida a ella, tanto que a veces se confunde con la lámina ungueal. Al contarla puede producirse infección, leuconiquias o surcos transversales.

Los pliegues laterales solo suelen cubrir un estrecho margen a ambos lados de la lámina ungueal. Estos pliegues carecen de líneas dermatoglíficas y glándulas pilosebáceas <sup>3,4</sup>.

### *Matriz ungueal*

Es la porción germinativa de la placa ungueal, forma el piso del surco ungueal proximal, es de límites laterales poco definidos y distalmente termina en el borde de la lúnula y se divide en tres partes: dorsal, intermedia y ventral <sup>4</sup>.

Esta constituida por un epitelio grueso que carece de capa granular y aparece como una banda lisa, blanco perla, proximal al lecho ungueal. La superficie basal de las células de la matriz se entrecruzan en proyecciones digitiformes <sup>3,5</sup>.

Esta formada por una capa basal productora de queratinocitos, los cuales se diferencian, endurecen y mueren, contribuyendo así a la formación de la uña que es análogo del estrato córneo. Posee también melanocitos, los cuales en personas blancas son escasos y pobremente desarrollados y en japoneces se ven varios cientos de melanocitos bien desarrollados; en número de melanocitos y la cantidad o intensidad de la reacción a la dopa es mayor en la parte distal que en la proximal de la matriz, probablemente porque esta última está protegida por el pliegue ungueal y la externa está sometida a radiaciones ultravioleta y otros factores exógenos. También posee células de Langerhans y células de Merkel <sup>3</sup>.

---

La matriz presenta diferencias en su superficie y entre los dedos. En las uñas de los pies la matriz germinativa es curvada en semicírculo alrededor de la falange terminal mientras que la parte próximal esta separada del dorso de la falange por una cantidad considerable de tejido conectivo. Los bordes laterales de la matriz descansan cerca de la proximidad del periostio lo que da a los bordes laterales menor accesibilidad y mayor probabilidad de crecimiento ungueal <sup>7</sup>.

El largo de la matriz determina el grosor de la uña que es el producto terminal no viable de la matriz<sup>5</sup>.

### *Lecho ungueal*

El lecho ungueal es la continuación de la matriz, es ventral a la uña y esta formado por epidermis y dermis en estrecha aposición al periostio de la falange distal. Inicia donde termina la matriz distal o lúnula y termina debajo del sitio donde se eleva la uña.

Esta constituida por un epitelio fino que carece de la capa granular, por lo que histológicamente es fácilmente apreciable la diferencia con la lúnula. Debido a la disposición especial de las papilas dérmicas se aprecian como interdigitaciones dentadas en forma de sierra, esto determina el aspecto de las hemorragias en "astilla" por la ruptura de los vasos del hiponiquio dispuestos en espiral. Cuando se avulsiona la uña se ven con microscopio electrónico los surcos que quedan en la superficie.

Se cree que la uña se adhiere al lecho ungueal por medio de estos surcos, sin embargo es incierta la observación de los enlaces que en este sitio deberían observarse <sup>4,5</sup>.

En la avulsión de la uña se observan restos adheridos a la uña con las papilas dérmicas y el adelgazamiento del epitelio hacen difícil la remoción quirúrgica.

### **Aporte arterial**

El aporte vascular del dedo en las extremidades superiores procede de las arterias radial y cubital, que forman los arcos palmares profundos y superficiales, actuando como grandes anastomosis entre los dos vasos. De estos arcos, se derivan las arterias digitales laterales que irrigan la superficie distal, al hueso y proporcionan la arcada superficial, la cual irriga el pliegue proximal y el lecho ungueal. La matriz es irrigada por la arcada superficial y proximal. La arcada proximal se encuentra profundamente en la matriz, mientras que la arcada superficial se sitúa en la base del pliegue proximal ungueal. El sistema arterial digital presenta arterias anastomóticas en dermis profunda, y superficialmente arterias terminales, que se ramifican para formar una red <sup>7</sup>. En el pie, el sistema arterial adopta un modelo similar <sup>5</sup>.

### **Drenaje venoso**

El drenaje venoso del dedo se asegura mediante un sistema superficial y otro profundo. Este último es paralelo al sistema arterial. El sistema superficial se compone de las venas digitales dorsal y palmar.

Por debajo de la uña se establecen abundantes anastomosis arteriovenosas y cuerpos glómicos, implicados en la regulación térmica. Los cuerpos glómicos juegan un papel importante en el mantenimiento de la circulación acral a bajas temperaturas; las arteriolas se contraen con el frío, pero los cuerpos glómicos se dilatan. El lecho ungueal de los dedos de las manos y los pies contienen de 93 a 501 de tales cuerpos por cm<sup>2</sup>. Cada glomus es un órgano oval encapsulado, de 300 micras de longitud, constituido por un vaso tortuoso que une una arteria, una vénula, una terminación nerviosa y una cápsula; en el interior de la cápsula también existen numerosas células musculares colinérgicas <sup>4</sup>.

---

### *Inervación del aparato ungueal*

El área periungueal está inervada por las ramas dorsales de los nervios digitales. El nervio digital está compuesto de tres fascículos principales, y se divide en tres ramas después de pasar la articulación interfalángica distal. Una de ellas se dirige al pliegue ungueal, y es la que aporta la mayor parte de la inervación de la uña.

### **HISTOPATOLOGIA**

El examen histológico de la uña revela tres capas. La superior esta formada de células aplanadas, densas y alargadas denominada uña dorsal o capa externa ungueal; la interna o profunda, más gruesa, está compuesta por células de aspecto cuboide, llamada uña intermedia; y la última que es la queratina hiponiquial o uña palmar, que se adhiere a la parte libre de la uña en su cara profunda, resulta de la proliferación del hiponiquio, que en algunos procesos patológicos puede hipertrofiarse intensamente. Consta de células poliédricas dispuesta de modo más laxo e irregular que las células anucleadas de la placa ungueal <sup>5</sup>.

---

## BIOQUIMICA E HISTOQUIMICA DE LA LAMINA UNGUEAL

Los componentes más importantes de la lámina ungueal son: agua, queratina, calcio, fosfolípidos, glucógeno, sulfuro y azufre<sup>3-4</sup>.

**Agua.-** Constituye el 65% del peso de la lámina ungueal. De esta depende la flexibilidad, le da humedad similar a la del pelo y atravieza la uña con mayor facilidad que a la epidermis.

**Queratina.-** El análisis de la queratina ungueal muestra basicamente las mismas fracciones que el pelo. Estas corresponden a tres tipos de proteínas:

- 1.- Proteína alfa fibrilar, de bajo contenido en azufre.
- 2.- Proteína globular de la matriz, de alto contenido en azufre.
- 3.- Proteína de la matriz, rica en glicina y tirosina.

Se cree que las proteínas pobres en azufre forman unos filamentos de 10 mm, y que los otros dos tipos constituyen la matriz interfilamentosa.

**Calcio.-** La lámina ungueal es rica en calcio, constituye el 0.1 al 0.2% del peso de la uña, 10 veces más que en el pelo. Se encuentra como fosfato de calcio, en cristales de hidroxiapatita e intracelularmente está unido a los fosfolípidos. El calcio no contribuye de forma significativa a la dureza a la uña.

**Minerales.-** No se conoce con exactitud el papel que pueden desempeñar otros metales presentes en pequeñas cantidades, tales como el cobre, manganesio, zinc, hierro, etc.

**Fosfolípidos.-** La lámina ungueal contiene cantidades significativas de fosfolípidos, principalmente en la capa dorsal e intermedia. Constituyen el 0.15 al 0.76% del peso de la uña,

---

son importantes para mantener la flexibilidad de la misma y se encuentran como ácidos grasos libres y ácidos grasos de cadena larga. El principal lípido es el colesterol, sin embargo es menos abundante que en el estrato córneo.

**Glucógeno.-** Se encuentra en pequeña cantidad en el lecho ungueal.

**Sulfuro.-** Se encuentra en proporción del 9.4% del peso de la uña, la mayor cantidad se encuentra en la cistina, contribuye a formar los puentes disulfuro que estabilizan a las proteínas.

**Azufre.-** La dureza de la uña es debida a la matriz proteica con alto contenido en azufre, que contrasta con la queratina relativamente blanda de la epidermis.

## **FISIOLOGIA DEL APARATO UNGUEAL**

La uña debe considerarse como una estructura funcional y dinámica que se modifica con el medio ambiente y esta relacionado con las funciones del resto del organismo. Mientras que en ciertos animales cumple con una misión fundamental de subsistencia en los seres humanos tiene las siguientes funciones:

- Protege la falange terminal.
- Aumenta la sensibilidad en la punta de los dedos.
- Ayuda a la destreza manual.
- En la sutileza para tomar objetos pequeños y diferenciarlos.
- Da firmeza al dedo.
- Rascado.
- Defensa / ofensa.
- Uso estético / social <sup>3</sup>.

---

## **Cinética celular**

**A diferencia de lo que sucede con la matriz pilosa, que experimenta una fase de reposo, el proceso de división de la uña es continuo y la diferencia con la piel es que la uña no descama.**

**La tasa de crecimiento de la uña varía de una persona a otra, de un lado a otro y también varía con la edad, que es más lento en los ancianos. El tiempo que tarda en crecer desde la matriz ungueal a la punta del dedo se logra en un promedio de 5 meses y medio y en los pies lleva de 12 a 18 meses. El crecimiento es de aproximadamente de 0.5 a 1.2 mm por semana.**

---

## **ONICOMICOSIS**

### *Definición*

Es la invasión de la placa ungueal por dermatofitos.

El término de onicomicosis tiene un sentido mucho más amplio, pues contempla que el agente productor pueda ser cualquier hongo dermatofítico o no dermatofítico <sup>10</sup>.

### **EPIDEMIOLOGIA**

De acuerdo a Rosenthal <sup>11</sup> la primera observación y descripción de esta enfermedad fué hecha por uno de los hermanos Mahon al principio del siglo XIX, quien accidentalmente se infectó sus uñas después de depilar a un paciente con tiña de la cabeza.

Aunque la onicomicosis ha sido considerada rara en el pasado, actualmente es un padecimiento cosmopólita y se considera la onicopatía más frecuente, representando el 14 al 20% <sup>12, 13</sup>.

Powell <sup>14</sup> observó, 1407 casos de tiñas, de los cuales 211 (14.99%) estaban afectadas las uñas. Samman <sup>15</sup> también reportó 170 casos (21.41%) de onicomicosis observada en 794 pacientes con enfermedades ungueales. Una incidencia más alta, del 20 al 22% ha sido reportada por Alteras <sup>16</sup> en Tel Aviv en 1977.

En una encuesta por computadora realizada en el Reino Unido reveló una prevalencia del 2.8% en hombres y del 2.6% en mujeres <sup>17</sup>, mientras que la prevalencia de onicomicosis en un estudio epidemiológico realizado en los Estados Unidos fué del 2.2% <sup>18</sup>.

Constituye la tercera parte de las micosis cutáneas; entre las enfermedades de la piel ocupan cifras de 2 al 13%, siendo mayor su incidencia en ancianos.

---

---

La prevalencia depende del grupo de pacientes examinados. El padecimiento afecta a cualquier sexo con ligero predominio del masculino sobre el femenino <sup>13, 19, 20</sup> aunque otros autores reportan que afecta a ambos sexos por igual <sup>21</sup>. La candidiasis ungueal afecta mas comunmente a las mujeres.

La edad más frecuente de presentación es de los 20 a 40 años de edad (48%), si bien se presenta desde los 2 años de edad hasta los 90. La incidencia en pacientes geriátricos fué del 4.3%, probablemente por la poca importancia que en nuestro medio se da a esta onicopatía, ya que en la literatura se señalan incidencia del 90% <sup>22</sup>.

Predomina la afección de las uñas de los pies hasta en un 70 a 76%, en especial los primeros dedos, en 27% afecta las uñas de las manos y solo en 3% manos y pies <sup>19,20</sup>.

La onicomicosis en niños es rara <sup>21, 22, 23</sup>, tal vez debido al rápido crecimiento de las uñas y consecuentemente el hongo es eliminado espontáneamente por proceso natura <sup>13</sup> o porque podría estar condicionado a la poca importancia que se le da a este anexo dentro del examen médico general y dermatólogo, sobre todo en niños. Changa y Lomeán <sup>24</sup> estudiaron 26 casos en niños menores de 12 años con predominio de onicomicosis subungueal distal (88.45%) siendo el agente más frecuente el *T. rubrum* (69.23%), encontrándose que en solo 6 casos la patología de las uñas fué el motivo de consulta y en el resto fué un hallazgo durante el examen dermatológico por otro motivo de consulta.

En 1970 Jewell comunicó un caso en un niño de 4 meses de edad <sup>25</sup>.

Arenas reporta un 1.31% en niños menores de 15 años, de 2,576 casos estudiados de onicomicosis, cuyo agente causal fué *T. rubrum* en un 82.35% <sup>16</sup>.

---

En 1983, Ramesh reportó un caso de onicomicosis en un niño de 3 meses de edad, con *T. rubrum* como agente causal <sup>23</sup>.

### **FACTORES PREDISPONENTES**

Se considera un padecimiento frecuente en deportistas, sobre todo en quienes practican la natación. Se encontró onicomicosis en un 77% entre empleados, estudiantes y amas de casa. La incidencia es baja en campesinos, debido al uso de sandalias o a la falta de calzado, como ocurre en la India, en el medio rural. La importancia del clima es un factor predisponente, reportándose una alta incidencia en los trópicos.

Otros factores favorecedores son: los traumatismos, el sudor, uso de calzado estrecho o de plástico, enfermedad vascular periférica y depresión de la inmunidad. Se ha relacionado con la mala higiene y la costumbre de no secarse adecuadamente los pies.

En la actualidad es muy probable su relación con el uso de zapato tipo tenis, tan usado en la población infantil.

En la edad pediátrica, los padres son la fuente de infección de los hijos, observándose el mismo aspecto clínico de los padres <sup>24</sup>

### **ETIOLOGIA**

Tradicionalmente se ha reconocido a los dermatofitos y *Candida* como los únicos agentes patógenos en las afecciones de las uñas, mientras que el resto de las levaduras y hongos no dermatofíticos eran considerados como agentes contaminantes, que invadirían uñas previamente alteradas de modo oportunista. Este concepto se ha revisado y hoy día se acepta que las levaduras y los hongos no dermatofíticos puedan tener un papel patogénico entre un 2 al 20% de las infecciones unguales, solos o en forma de infección mixta <sup>27</sup>.

---

## ONICOMICOSIS DERMATOFITICA

Las infecciones del aparato ungueal producidas por hongos dermatofitos se engloban bajo el término de tiña ungueal, siendo la onicomicosis más frecuente. Todos ellos corresponden a un grupo homogéneo y bien conocido de hongos miceliales que tienen en común las siguientes características: actividad queratolítica, gracias a su capacidad de producir enzimas que permiten la digestión de la queratina, producción de conidios con características morfológicas distintivas para cada especie, posibilidad de ocasionar contagio y poseer caracteres fisiológicos antigénicos estrechamente ligados <sup>10</sup>.

Todos los dermatofitos son capaces de producirla, pero cada área geográfica tiene sus propias especies. Entre los hongos de distribución mundial se tiene al *Trychophyton rubrum*, *Trychophyton mentagrophytes*, *Trychophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* y *Epidermophyton floccosum*.

En México se presenta la siguiente distribución porcentual: *T. rubrum* 87%, *T. tonsurans* 5.5%, *T. mentagrophytes* 3%, *M. canis* 3% y *E. floccosum* 1.5%. En la década de los ochenta *T. rubrum* era 10% menos frecuente, y *T. tonsurans* y *T. mentagrophytes* eran dos veces más <sup>21</sup>. Como en otras latitudes, la parasitación por *Microsporum* y *Epidermophyton* es rara <sup>28</sup>.

En un estudio emprendido por González-Ochoa A. y Orozco V. <sup>29</sup> en 100 casos de tiñas de uñas, comunicaron que todos fueron positivos al examen directo y solamente 32 positivos al cultivo por *T. rubrum* 50%, *T. tonsurans* 37% y *T. mentagrophytes* 12%. Los mismos autores en otro estudio comparativo sobre dermatofitosis realizado en la Ciudad de México y que comprende dos períodos de 11 años cada uno (1940-1950) y (1960-1970) comunicaron sus resultado en el siguiente orden: *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum* como agentes etiológicos.

---

En 117 pacientes con tiña de las uñas, Lavalle<sup>30</sup> da a conocer la incidencia de *T. rubrum* en un 67.56%, *T. tonsurans* 19.65, *T. mentagrophytes* 7.69%, *M. canis* 3.42% y *E. floccosum* 1.78%.

En 1980, Reynoso S.31 en una revisión de 25 años (1955-1979), del archivo del Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua, reporta 4275 casos de dermatofitosis de todas las localizaciones y en donde la tiña de las uñas correspondió al 9.55%, encontrándose como agentes causales al *T. rubrum* en un 76.22%, *T. tonsurans* 12.50%, *T. mentagrophytes* 6.86%, *M. canis* 2.45% y *E. floccosum* 1.96%.

El mismo autor realiza otra revisión de 10 años (1980 a 1989), donde observó una mayor incidencia del *T. rubrum* 83.5%, nuevamente en segundo lugar *T. tonsurans*, aunque en menor porcentaje 4.9%, así como el *T. mentagrophytes* 3.6%, *M. canis* 2.5%, *E. floccosum* 1.3% , *T. rubrum* + *C. albicans* 3.6%, *T. rubrum* + *M. canis* 0.3%y *T. tonsurans* + *T. mentagrophytes* 0.3%

20. Tabla No 1.

Nosotros realizamos un estudio del año de 1991 en el Laboratorio de Micología del mismo Centro, sobre la incidencia de las micosis, encontrándose en la etiología de las onicomycosis frecuencias muy similares a las reportadas por Reynoso, con franco predominio de *T. rubrum* en un 84%<sup>19</sup>.

<b>AGENTES CAUSALES DE TIÑA DE UÑAS</b>	
<i>Dermatofitos más frecuentes</i>	
T. rubrum	83.5%
T. tonsurans	4.9%
T. mentagrophytes	3.6%
M. canis	2.5%
E. floccosum	1.3%
T. rubrum + C. albicans	3.6%
T. rubrum + M. canis	0.3%
T. tonsurans + T. ment	0.3%
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>

*Tabla N° 1*

*Fuente: Archivo del Laboratorio de Micología del C.D.P.(1980-1989)*

### **ONICOMICOSIS POR HONGOS NO DERMATOFITICOS**

Los hongos miceliales no dermatofíticos no parecen presentar rasgos que permitan englobarlos bajo un denominador común y pertenecen a un amplio y heterogéneo grupo de microorganismos ubicuos que tienen su habitación en vegetales y suelos de todo el mundo. Son considerados como hongos contaminantes, saprófitos y agentes oportunistas de diversas micosis<sup>31, 32, 33</sup>. Aunque su carácter potencialmente patógeno está bien documentado en micosis profundas, no ocurre así en las superficiales, lo que ocasiona errores diagnósticos y terapéuticos<sup>34</sup>.

Entre los hongos no dermatofíticos, se incluyen las levaduras (Candida y otras) y hongos miceliales oportunistas (mohos).

---

Existe gran variabilidad en la literatura respecto a la incidencia de la onicomicosis por hongos no dermatofíticos. Así Arreaza et al <sup>35</sup> obtienen que el 34.3% de las micosis ungueales se deben a levaduras y sólo el 5.2% a hongos oportunistas, mientras que Rubio Calvo et al <sup>36</sup> refieren que el 74.5% son causados por levaduras y el 6.26% por mohos. Sin embargo, se ha descrito una mayor incidencia en infecciones por mohos en series como las de Vélez et al con el 9.5% <sup>37</sup>, Walshe con 11.5% <sup>38</sup> y MaAleer con un 12.1% <sup>39</sup>.

De ello se desprende que las infecciones por levadura son las predominantes entre las onicomicosis por hongos no dermatofíticos, pero las originadas por mohos no son desdeñables y su frecuencia va en aumento.

Las levaduras causantes de onicomicosis son, por orden de frecuencia, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* <sup>36,40,41</sup>, mientras que los mohos más habituales pertenecen a los géneros *Fusarium*, *Scopulariosis*, *Acremonium*, *Aspergillus* y *Penicillium* <sup>33,34,35</sup> (tabla 2). Sin embargo cada día son más numerosos los agentes que que engrosan la lista como causales de onicomicosis <sup>10</sup>.

---

**HONGOS OPORTUNISTAS**

FUSARIUM

SCOPULARIOPSIS

ACREMONIUM

ASPERGILLUS

PENICILLIUM

*Tabla N° 2*

*Fuente: Archivo del Laboratorio de Micología del C.D.P.*

Respecto a los individuos susceptibles de contraer la infección, existe una mayor predisposición en personas mayores de 20 años, con más incidencia entre los 40 y 60, siendo excepcionales antes de la adolescencia<sup>13, 37, 43</sup> y no encontrándose diferencias significativas en cuanto a su distribución por sexo<sup>42</sup>.

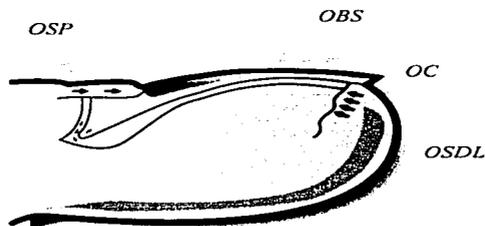
Dichos hongos afectan indistintamente a las uñas de las manos y de los pies, pero muestran más tendencia a invadir la uña del primerortejo, así como a afectar varias uñas de forma simultánea<sup>33,37</sup> Mención aparte merecen las onicomycosis por levaduras, que involucran sobre todo a las uñas de las manos y tienen preferencia por el sexo femenino<sup>19,35,40</sup>

En contraposición a lo que sucede en las micosis oportunistas convencionales, como la aspergilosis, la mucormycosis o la candidiasis sintérmica, no se conocen adecuadamente las causas de onicomycosis por hongos no dermatofílicos, habiéndose citado múltiples factores predisponentes: diabetes, traumatismos, enfermedad vascular periférica, edad superior a los 20 años, uso de zapatos deportivos, calor, humedad, maceración, inmunodeficiencias, endocrinopatías y dermatosis preexistentes.

---

## CLASIFICACION DE LAS ONICOMICOSIS

Los hongos son capaces de invadir el aparato ungueal a través de tres vías: hiponiquio, eponiquio y lámina ungueal. (Fig. 2)



*OSP = Onicomicosis Subungueal Proximal*

*OBS = Onicomicosis Blanca Superficial*

*OC = Onicomicosis Candidiasica*

*OSDL = Onicomicosis Subungueal Distal y Lateral*

*Fig. 2 Vías de invasión fúngica.*

Con posterioridad y como resultado de la acción queratolítica y proteolítica de las enzimas sintetizadas por el hongo, se origina una respuesta inflamatoria, cuya expresión clínica es la presencia de hiperqueratosis subungueal, onicolisis, opacificación de la lámina ungueal, cambios de color de la misma, erosión, fragilidad, etc.

Desde el punto de vista clínico, no es posible establecer diferencias entre las onicomicosis causadas por dermatofitos de aquellos originados por hongos oportunistas.

---

La mayoría de las clasificaciones se apoyan en las de Zaias<sup>43</sup> que dividió a las onicomicosis en 4 formas clínicas:

- Subungueal distal y lateral (OSDL)
- Subungueal proximal (OSP)
- Blanca superficial (OBS)
- Distrófica total (ODT).

#### Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL)

Este tipo clínico fué descrito por primera vez por el joven Mahon y es la forma clínica más frecuente. La afección de la uña comienza sin fenómenos de perionixis, ya que el hongo en este tipo de infección llega a la uña por debajo del borde libre distal o por los pliegues distales laterales. La lámina ungueal parece normal durante esta fase incipiente.

Posteriormente se produce una queratosis subungueal, este engrosamiento córneo causa levantamiento del borde libre de la lámina ungueal con pérdida de la anatomía normal de la unión entre la lámina y el lecho ungueal. Una vez que esto acontece, la presencia de aire bajo la lámina ungueal produce el aspecto blanco llamado onicolisis. Esto se observa en otras enfermedades de las uñas. En este momento de la evolución de la onicomicosis se ha creado un nicho ecológico en donde coexiste una flora microbiana variada.

Al progresar la enfermedad el organismo agresor avanza de manera proximal creciendo en el estrato córneo del lecho ungueal e invadiendo la superficie inferior de la lámina ungueal.

El exceso de producción córnea por la epidermis del lecho ungueal parasitado puede posteriormente levantar la lámina ungueal hasta un ángulo de 45° al afectarse más la lámina

---

ungueal, la cual pierde su naturaleza normalmente transparente y la calidad de su dureza puede cambiar haciéndose fácilmente desprendible y reblandeciéndose, cambiando de color que varía desde el gris, verde hasta el café oscuro, sin embargo esto no es efecto directo de la invasión fúngica primaria sino más bien a la coexistencia de flora microbiana (*Pseudomona aeruginosa* y posiblemente *Proteus vulgaris*).<sup>44</sup>

En los estadios finales del proceso la lámina ungueal puede desmoronarse o caerse de manera traumática. Las astillas de la lámina ungueal pueden permanecer sobre un lecho ungueal exageradamente engrosado que está completamente afectado. La lámina puede seguir creciendo sobre el lecho ungueal o el lecho puede permanecer sin lámina ungueal por algún tiempo.

La enfermedad puede detenerse y permanecer sin cambios en cualquiera de los estadios evolutivos descritos o puede pasar por todos ellos rápidamente.

A menudo la mayoría de las uñas de los pies están involucradas o se afectan sucesivamente con apariencia muy antiestética y desagradable.

Histopatológicamente puede observarse una reacción inflamatoria en cercana proximidad a la matriz y esto puede relacionarse con la producción de la uña anormal.

En la onicomiosis subungueal distal y lateral los hongos dermatofíticos son los más frecuentes y se asocian de manera consistente con uñas anormales que muestran filamentos fúngicos. Sin embargo solo corresponden al 25% de las uñas anormales, en otro 50% las uñas de los pies pudieran tener múltiples y variados agentes causales. Los elementos híficos también pueden aparecer cuando se trata de infección por *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Scopulariopsis* y las levaduras de *C. albicans* y *C. parapsilosis*.<sup>37, 42, 43, 44</sup>

---

Aproximadamente en un 25% del resto de las uñas de los pies anormales solo pueden aislarse bacterias (difteroides y micrococcos). Es concebible que estos organismos pudieran ser patógenos.

### ***Onicomycosis subungueal proximal (OSP)***

Es una forma clínica poco común, que se ha reportado sobre todo en la literatura Europea <sup>44</sup>. El agente penetra por el pliegue ungueal proximal, cuyo estrato córneo es el sitio primario de la invasión fúngica e invade la parte inferior de la lámina ungueal.

Su aspecto clínico característico consiste en áreas blancas que se extienden distalmente por abajo del pliegue ungueal proximal, que esta inicialmente limitado por la lúnula. Se observa en 1 o más uñas de los dedos de los pies. La lesión no está en la superficie de la lámina ungueal, sino más bien en las porciones profundas. Al crecer la lámina ungueal los focos blancos son llevados distalmente; ocasionalmente, en etapas avanzadas pueden afectarse grandes zonas incluyendo la lámina ungueal en su totalidad.

Esta forma clínica debe ser diferenciada de la onicomycosis blanca superficial, en la cual las manchas o parches blancos estan en la superficie del plato ungueal.

El raspado de las porciones blancas de la uña producirá abundantes hifas bajo la microscopía directa, pero el diagnóstico frecuentemente no se logra hacer por la presentación clínica poco usual.

Puede haber ligera sintomatología. El hongo no parece producir reacción inflamatoria severa en la dermis subyacente del lecho ungueal y de la matriz.

---

Este tipo de invasión ungueal puede ser causada por *T. rubrum*, *T. megnini*, *T. schoenleinii* o *E. floccosum*<sup>45</sup>.

La onicomicosis subungueal proximal puede desarrollarse secundariamente a paroniquia por *Candida*. La invasión de la lámina ungueal usualmente se ve confinada a una banda siguiendo ambos bordes laterales de la uña. En uñas muy infectadas toda la lámina puede estar afectada.

A la onicomicosis por *Candida*, clásicamente se le ha descrito esta forma clínica.

Es posible que la invasión de la uña por *H. toruloide* y *S. hyalinum* siga un patrón similar en algunas personas.

La onicomicosis subungueal blanca proximal fué descrita posteriormente en un paciente con SIDA<sup>46</sup> y han continuado los informes de esta onicopatía en este grupo de pacientes. Dompmartin et al<sup>47</sup> encontraron onicomicosis subungueal blanca proximal en <sup>35</sup> (83.7%) de 62 pacientes con infección por HIV y onicomicosis.

Sin embargo, también ha sido descrita en pacientes con trasplante renal que recibieron tratamiento inmunosupresor.<sup>48</sup>

Debido a que este tipo de onicomicosis es rara en personas sanas, su presencia ha sido asociada a inmunodeficiencia <sup>47, 49, 50, 51, 52, 53</sup>.

La gran mayoría de las infecciones son causadas por *Trichophyton rubrum* (58%)<sup>47, 48</sup>. Otros organismos que han sido implicados incluyen a *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton megninii*, *Epidermophyton floccosum* y posiblemente otros no dermatofitos <sup>46, 47, 49, 50</sup>.

---

La forma blanca superficial se presenta en el 5% de las onicomicosis en pacientes con VIH positivo <sup>52</sup>.

### ***Onicomicosis blanca superficial (OBS)***

La onicomicosis blanca superficial fué descrita por primera vez en 1921 en Alemania, por Ravaut y Rabeau asociándola con *T. mentagrophytes*. Jessner en 1926 describió varios casos y le llamó leuconiquia tricofítica. Rost utilizó el término de leuconiquia micótica y Zaias en 1966 le llamó onicomicosis blanca superficial <sup>54</sup>.

Aquí la superficie de la lámina ungueal es el sitio inicial de invasión. Clínicamente aparece como cortas estrías y/o puntos blanquecinos irregulares bien definidos a distancia de los pliegues y del borde libre, estas lesiones que inician en forma de puntos distribuidas al azar pueden confluir, y gradualmente cubren toda la superficie de la uña, haciendose aspera y la textura se ablanda, la uña afectada facilmente se desmorona y las lesiones antiguas adquieren una coloración amarillenta.

La leuconiquia dermatofítica es casi exclusiva de las uñas de los pies, a consecuencia de *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* <sup>10</sup>. También se han reportado hongos no dermatofíticos como *Cephalosporium*, *Aspergillus* y *F. oxysporium* <sup>44</sup>.

Esta variedad clínica de onicomicosis representa una invasión directa primaria e involucra directamente la uña en contraste con la onicomicosis subungueal distal en donde la afección de la uña ocurre después de la invasión de las capas córneas del hiponiquio y el lecho ungueal.

No se sabe por que *T. mentagrophytes* es el único dermatofito en esta forma clinica, pero esto pudiera relacionarse a su capacidad de destrozr la uña. Rippon <sup>53</sup> ha demostrado que ciertas cepas de *T. mentagrophytes* poseen un armamentario capaz de producir una gran respuesta inflamatoria, tal vez esas mismas características son responsables del potencial invasor a la lámina ungueal.

---

### ***Onicomycosis distrófica total (ODT)***

Esta representa la forma más avanzada de los 3 tipos anteriormente descritos, especialmente la onicomycosis subungueal distal y lateral.

Se observa toda la lámina ungueal afectada, engrosada, opaca, de color café amarillento, la uña se desmorona y desaparece dejando un lecho ungueal anormalmente engrosado que generalmente retiene.

### **DIAGNOSTICO**

Ante la sospecha clínica de onicomycosis, es obligado realizar un estudio micológico minucioso, para confirmar el diagnóstico y excluir otras onicopatías de aspecto muy semejante, ya que la hiperqueratosis subungueal es uno de los signos clínicos más sugerentes de infección fúngica, pero no permite por sí sola el diagnóstico, ya que aparece en otras entidades.

El examen microscópico directo se utiliza como un primer paso para el diagnóstico de micosis, pero proporciona cierto grado de error y es insuficiente para identificar el agente causal, a diferencia del cultivo. Sin embargo, es relativamente frecuente que los cultivos ofrezcan falsos negativos.

Ultimamente se han propuesto nuevas técnicas diagnósticas, como el estudio histológico convencional, la inmunohistoquímica y la citometría de flujo que combinadas con el cultivo, pueden proporcionar un diagnóstico más exacto en la patogenicidad. El elevado costo de estas técnicas de momento limita su uso al campo de la investigación, resultando más razonable en nuestro medio, mejorar nuestra técnica habitual (examen directo y cultivo tradicional).

---

### *Examen microscópico directo*

La microscopía óptica directa proporciona una técnica rápida, simple y barata para examinar muestras ungueales infectadas. Es una técnica de eficacia limitada, ya que puede dar falsos positivos y negativos, además que no da una identificación específica de un hongo, ni evidencia su patogenicidad <sup>55</sup>.

Las muestras se obtiene mediante un raspado enérgico de las lesiones ungueales con un bisturí o cucharillas estériles, profundizándose en las zonas afectadas hacia el lecho ungueal, así como en los pliegues o áreas de hiperqueratosis. Parte de la muestra se coloca sobre un portaobjetos limpio, flameado, añadiendo después KOH al 20%, que disuelve el material córneo y permite una mejor observación microscópica de las estructuras fúngicas. También se pueden utilizar tinciones, siendo los colorantes y métodos de tinción mas usuales: Giemsa, tinción de Wright, Azul de Algodón, Azul de Metileno, Azul de Toluidina, Cristal Violeta, Safranina, Eritrocina, verde de Malaquita, además de algunos otros <sup>20</sup>.

Las esporas y los micelios se ven con facilidad por el microscopio dado su elevado índice de refracción. Sin embargo, es difícil para ojos no expertos distinguir entre hongos dermatofitos, no dermatofitos y levaduras.

Solo un 40 a 50% de las sospechas clínicas de onicomicosis proporcionan un examen directo positivo y, de éstos, unicamente la mitad seran confirmadas por cultivo.<sup>1,10,27,42</sup> Estos falsos positivos y negativos pueden explicarse por múltiples motivos. Las hifas en las muestras ungueales pueden ser muy escasas, sobre todo en las obtenidas del borde libre ungueal, y ser difícil de visualizar. Además el examen microscópico directo puede producir múltiples artefactos como depósitos de cristales de colesterol en los bordes celulares que adoptan una morfología en mosaico denominada pseudomicelio en mosaico que puede confundir a un observador poco experto.

---

## Cultivo

Cuando el índice de sospecha es elevado, se deben cultivar todas las muestras, aun cuando la preparación con KOH haya resultado negativa. El cultivo es un método que permite confirmar el diagnóstico e identificar el agente causal aunque se calcula que solo un 40-60% de las onicomicosis dan cultivos positivos. Los cultivos falsos negativos pueden presentarse por obtener una muestra escasa. El origen de la muestra ungueal es importante por que los hongos presentes en la porción distal pueden no ser viables <sup>35</sup>. La capa más superficial del plato ungueal debe primero ser removida y tomar la muestra de la porción más proximal del lecho ungueal infectado. Además se debe de asegurar que el paciente no haya recibido tratamiento antifúngico reciente. La muestra debe der tomada preferentemente mediante curetaje o fresado con turbina dental de la zona afectada más cercana a la uña sana por ser en esta zona donde los hongos son más viables.

Como medios de cultivo se emplean: Sabouraud simple al 2%, Sabouraud adicionado de cloramfenicol y ciclohesamida (Mycosel), Medio líquido de Sabouraud, Medio de Conservación, Medio papa-zanahoria, Com-Meal, medio de Borelli, etc.<sup>20</sup>

Los cultivos se incuban a 28°C o a temperatuta ambiente, al menos durante 21 días, con revisiones periódicas en busca de indicios de crecimiento.

Ante un cultivo positivo para un hongo debemos considerar si nos encontramos ante un hongo contaminante, colonizador o patógeno. Esto es de especial importancia si el cultivo es positivo para un hongo no dermatofito. En estos caso se ha establecido unos criterios necesarios para confirmar la patogenicidad del hongo; ausencia de dermatofitos en el cultivo, examen microscópico directo positivo de la muestra ungueal y obtención de cultivos positivos para el mismo hongo en por lo menos 5 de 20 inóculos sin que en ninguno de ellos crezca un hongo dermatofito.

---

---

Los dermatofitos en cultivo deben considerarse siempre patógenos aunque algunos autores consideran que también pueden actuar únicamente como contaminantes en uñas con una importante distrofia ungueal previa. Incluso se han aislado dermatofitos en cultivos de uñas clínicamente sanas <sup>27</sup>.

### ***Estudio histológico***

El examen histológico de la lámina ungueal y del lecho ungueal no solo demuestra los elementos fúngicos, sino que revela la profundidad de la infección y ayuda a distinguir entre hongos oportunistas y patógenos por el carácter invasivo de la queratina propio de estos últimos.

La biopsia, en las formas profundas, muestra los hongos en el hiponiquio e incluso en el lecho ungueal; esta localización es una condición parasitaria e indica patogenicidad <sup>21</sup>.

El estudio histológico, únicamente está indicado en casos de sospecha clínica clara de onicomicosis con cultivos repetidamente negativos y cuando se demuestre una infección mixta de dermatofitos, *Candida* y hongos miceliales para establecer el verdadero papel patogénico de cada hongo. Es preferible una biopsia longitudinal, que se extienda desde la matriz al borde libre <sup>21</sup>.

Gracias al examen microscópico de la uña podemos también detectar falsos positivos obtenidos en cultivos causados por contaminación con *Candida* y hongos no dermatofitos en la piel o en la lámina ungueal.

Además el estudio histológico permite establecer el diagnóstico de otra dermatosis que esté causando la distrofia ungueal de modo primario como la psoriasis, el liquen plano y el eccema.

---

La histología no nos va a permitir identificar los hongos, pero la morfología de las esporas e hifas pueden orientar hacia la especie infectante. Los dermatofitos se caracterizan por la estructura regular de sus hifas septadas y ramificadas, que presentan una coloración uniforme con la tinción de PAS, y que tienden a disponerse paralelamente a la superficie ungueal. En ocasiones, es posible observar artrosporas. Las levaduras se observan como pequeñas colecciones de células localizadas en la superficie o en las anfractuosidades de la lámina ungueal, lo que indica colonización o como pseudofilamentos localizados en el seno de la lámina ungueal, imagen diagnóstica de infección.<sup>36</sup>

Histológicamente se ha comprobado que las levaduras pueden invadir láminas ungueales no alteradas, hallazgo que confirma la posibilidad de onicomicosis primaria por *Candida*. Los hongos no dermatofitos muestran una morfología muy variada. Por ejemplo *Aspergillus* presentan un aspecto con múltiples ramificaciones, mientras que *Scytalidium* se caracteriza por hifas sinuosas de anchura variable.

### *Inmunohistoquímica*

La examinación histológica de los hongos puede ser complementada por la inmunohistoquímica. La aplicación de esta técnica para el diagnóstico de las infecciones ungueales permite la identificación de distintos tipos de hongos. Incluye las técnicas de inmunofluorescencia directa, inmunoperoxidasa y complejo avidina-biotina. Las muestras ungueales deben ser ablanadas mediante una solución acuosa de Tween-<sup>40</sup> al 10% embebidas en parafina y cortadas en secciones de 10-15 micras. Mejora la técnica histológica convencional ya que, además de visualizar la localización del hongo en la lámina ungueal, permite identificar in situ la especie causal al utilizar anticuerpos específicos para cada tipo de hongo. La sensibilidad de este método es muy alta aunque el hongo patógeno esté presente sólo con unas pocas hifas, y es particularmente útil si hay más de un tipo de hongo y puede verificar el cultivo positivo porque permite demostrar la especie fungica en particular y de este modo se excluye la posibilidad de contaminantes, siendo muy útil para demostrar la existencia *de infecciones mixtas*<sup>27, 55</sup>.

---

---

Sin embargo, existen limitaciones con esta técnica, ya que la preparación de las muestras es difícil y la morfología de las hifas puede alterarse con los tratamientos a los que debe someterse la muestra. Por otra parte en la actualidad unicamente existen anticuerpos disponibles para un número limitado de hongos entre los que se incluyen *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* y *Aspergillus*<sup>27, 55</sup>

### ***Microscopía confocal in vivo***

Permite visualizar de manera no invasiva las estructuras intracutáneas. Aplicando el diagnóstico de las onicomycosis permite detectar, sobre el mismo paciente o sobre una muestra de la uña, la presencia de hongos en el seno de la lámina ungueal, según las diferencias ópticas entre la lámina ungueal y los hongos. La detección de los elementos fúngicos es rápida, aunque determinar la densidad y el nivel de la infección es más lento y complicado <sup>57</sup>.

### **Citometría de flujo**

La citometría de flujo dual para la identificación molecular de los hongos es una técnica basada en el método utilizado por Miller y Quarles para identificar bacterias <sup>58</sup>. La técnica utiliza dos tinciones, el isocianato de fluoresceína para etiquetar las proteínas de la superficie de las hifas y el yoduro de propidio para identificar el ADN. Con esta técnica es posible calcular la cantidad de ADN y proteínas, la granulosis dentro de cada célula y el tamaño celular que son característicos de cada especie. Además, la cantidad de ADN indica si el hongo se encuentra en cantidad significativa. Por ello la citometría de flujo es un método capaz de determinar la identidad, el número y las cantidad de especies diferentes que se encuentran en la misma muestra.

La citometría de flujo también puede ser usada para monitorizar el curso de la infección ungueal durante el tratamiento, ya que, posee también la capacidad de demostrar la aparición de cepas resistentes, como se ha demostrado con especies de *Candida* en el curso de tratamientos con fluconazol <sup>27</sup>.

---

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las onicomicosis por dermatofitos debe ser hecho con:  
*Onicomicosis por Candida.*- La cual comienza en la matriz ungueal y se acompaña de paroniquia.

*Onicomicosis debida a hongos oportunistas.*- Es rara en manos, siendo un poco más frecuente en pies, y el color de la uña es verde o café <sup>59</sup>.

*Infección bacteriana.*- Particularmente cuando es debida a *Pseudomona aeruginosa*, y produce una discromia verde, azul o negra de la lámina ungueal <sup>60</sup>. Generalmente se superpone a la onicomicosis por *Candida* <sup>59</sup>.

*Onicogriposis.*- Se produce un engrosamiento exagerado de una o más uñas y adoptan una forma circular en lugar de aplanada, lo que les confiere un aspecto similar al de una garra. La uña afectada con mayor frecuencia es la del dedo gordo del pie, pero no quedan exentos de una posible afectación el resto de las uñas. No todos los casos de onicogriposis de los pies son secundarios a traumatismos, pero no hay duda de que es así en un elevado porcentaje de ellos <sup>4, 59</sup>.

*Psoriasis ungueal.*- Los hoyuclos ungueales son el signo más frecuente en este padecimiento, pudiendo presentar onicolisis que suele afectar el borde libre de la uña y onicodistrofia que se debe a la afectación psoriásica del pliegue ungueal posterior y de la lúnula. La uña aparece deslustrada, opaca, engrosada y discrómica. Su simetría distingue a esta enfermedad de la onicomicosis, dado que todas las uñas pueden afectarse en cierto grado. Sin embargo no se trata de una situación estática, las lesiones van recuperandose en unas uñas y deteriorandose en otras <sup>60</sup>.

*Secundarismo sifilitico.*- Presenta hoyuclos en hileras longitudinales asociada con un edema indurado periungueal, también la uña puede adoptar una coloración amarillo ambar difícil

de distinguirla clínicamente de la onicomicosis. Y puede observarse un arco lila paralelo al borde libre de la uña <sup>59</sup>.

También debe ser diferenciada de la distrofia de las 20 uñas, distrofia resultante de paroniquia crónica, mecánica, ocupacional, trauma <sup>23</sup>, alteraciones de la circulación y aquellas resultantes de enfermedades de la piel como la alopecia areata y liquen plano. Estas patologías no son tan raras y frecuentemente son diagnosticadas como onicomicosis <sup>59</sup>.

Otras entidades que debemos tomar en cuenta al estudiar un caso de onicomicosis son las que se muestran en los siguientes cuadros: <sup>61,62</sup>

<b>PARONIQUIA:</b>
Infección bacteriana
Eccema
Dermatitis crónica
Psoriasis pustulosa
Origen tumoral

<b>PAQUIONIQUIA:</b>
Eccema
Onicogriposis
Paquioniquia congénita
Enfermedad de Darier
Psoriasis ungueal
Exostosis subungueal

<b>ONICOLISIS:</b>
Psoriasis
Dermatitis aguda/crónica
Sustancias químicas
Síndrome de las uñas amarillas

<b>DAÑO DEL PLATO UNGUEAL:</b>
Psoriasis
Liquen plano
Liquen plano
Onicotilomanía
Distrofia media
ungueal canaliforme

---

## ONICOPATIAS POR DISCROMIA

### BLANCA

Psoriasis  
Onicomicosis por mohos  
Leuconiquia micótica  
Infección por Staphylococo  
Trauma ("manicure")  
Leuconiquia congénica total  
Cirrosis hepática  
Enfermedad de Darier  
Hipoalbuminemia crónica  
Intoxicación por arsénico,  
talio, mercurio o antimonio  
Rayos X  
Envejecimiento cutáneo  
Síndrome de Peutz-Jeghers

### OBSCURO (verde-negro):

Melanoma maligno  
Hematoma  
Infección por Pseudomona sp.  
Melanoniquia  
Nevus celular  
Enfermedad de Addison  
Anemia perniciosa  
Crisoterapia, cloroquina,  
sales de plata, mercurio,  
nicotina, tintes de pelo.  
Enfermedad de Wilson  
Ocronosis

### AMARILLA:

Onicomicosis por Dermatofitos/Candida  
Colección de pus  
Psoriasis ungueal  
Intoxicación por betacarotenos  
Ictericia  
Síndrome de las uñas amarillas  
Sustancias químicas

---

## **TRATAMIENTO**

La tiña de las uñas es un padecimiento que se describió por primera vez hace 200 años, y hace 20 años se consideraba que esta afección no tenía curación, lo único que se podía ofrecer al paciente era la extirpación ungueal con la que se obtenía una curación en 10% de los casos. Sin embargo al efectuar la extracción se disminuye el índice de crecimiento, aumenta el engrosamiento de la uña con mayor grado de convexidad, incrementa la tendencia a las infecciones e incapacita al paciente por algún tiempo.<sup>63</sup>

La onicomycosis es la forma clínica de infección fúngica superficial más resistente al tratamiento, por las características anatómicas y fisiológicas de la uña que dificultan la penetración de los distintos principios activos en la queratina ungueal, sobre todo el tratamiento tópico, por lo que en la actualidad se trata de aumentar la penetración de los mismos por oclusión y con agentes adyuvantes en el transporte.

El tratamiento se basa en suprimir los factores favorecedores, eliminar la queratina infectada, y el uso de antimicóticos locales o sistémicos, o bien combinados.

### ***Eliminación del material infectado***

La eliminación del material afectado tiene un doble objetivo: por una parte, disminuir la cantidad de elementos fúngicos infectantes, con lo cual se acortará la duración del tratamiento, y por otra, estimular el crecimiento de la uña. Diversos procedimientos pueden conseguir este propósito: ablación quirúrgica, exéresis; ablación mecánica, limado y fresado; ablación química y queratinólisis <sup>64</sup>.

---

En casos de afectación extensa o total de la uña se puede indicar la avulsión ungueal total o parcial de la uña combinada con el tratamiento farmacológico tópico y oral; en este último caso se recomienda el inicio de la medicación unos días antes de la avulsión <sup>27</sup>.

La avulsión puede realizarse de forma química, mecánica o quirúrgica.

La *avulsión química o queratólisis* puede realizarse con urea al 40%, ácido salicílico al 30% en cura oclusiva con plástico durante 4 a 10 días que disuelven los puentes de disulfuro de la queratina de la lámina ungueal. Aunque es preferida por la mayoría de los autores frente a la avulsión quirúrgica, por ser menos traumática, es un procedimiento más lento y además es frecuente la aparición de una dermatitis irritativa periungueal por las sustancias químicas utilizadas <sup>65,66</sup>. Una modificación de este tratamiento consiste en la incorporación de bifonazol al 1% en la pasta de urea al 40% en curas oclusivas <sup>21,66,67</sup>.

La *ablación mecánica* mediante fresado o limado está indicada en la onicomicosis blanca superficial con aplicación posterior de antifúngicos tópicos. También es recomendable eliminar la mayor cantidad posible de tejido afectado mediante tijeras y pinzas en la onicomicosis subungueal distal y lateral.

La *ablación quirúrgica* es traumática para el lecho y la matriz ungueal. Puede provocarse además un hipercrecimiento del extremo distal del lecho ungueal que provoque posteriormente una incarnación de la uña <sup>27</sup>, método que de acuerdo a nuestra experiencia no estamos de acuerdo.

#### *Tratamiento antifúngico*

El tratamiento específico con antifúngicos puede administrarse por vía sistémica o tópica, los cuales tienen diferente mecanismo de acción:

---

**Lugar de acción de drogas antimicóticas**

**I.- SOBRE EL NUCLEO:**

1. Síntesis de RNA defectuoso (5- fluorocitosina).
2. Disrupción del huso cromático (griseofulvina)

**II.- SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA:**

1. Sobre la integridad física de la membrana:  
Polienos (anfotericina B, nistatina)
2. Sobre la síntesis de ergosterol de la membrana
  - a) Por inhibición de escualeno epoxidasa:  
- Alilaminas (naftifina, terbinafina)  
- Tiocarbamatos (tolnaftato, tolclolato)
  - b) Por inhibición de 14 alfa-demetilasa del lanosterol:  
- Imidazol (ketoconazol, miconazol)  
- Triazoles (fluconazol, itraconazol)
3. Sitio indefinido de la membrana:  
Ajoeno (alicina), ramihifina A, ciancina

**III.- SOBRE LA PARED CELULAR:**

1. Síntesis de quitina:  
Polioxina D, Nikkomicina, tetaína.
2. Síntesis de glucano:  
Equinocandina, cilofungina, papulacandina B

---

### ***Tratamiento tópico***

Existe una amplia lista de agentes antifúngicos que se han utilizado aplicados directamente sobre la uña. Aunque indiscutiblemente su eficacia es menor que la que proporciona la vía oral, constituye sin duda el tratamiento de elección en las micosis ungueales con afectación parcial de la lámina ungueal y limitadas a una o dos uñas.

La mayoría de estas sustancias requiere largos períodos de aplicación y en general penetran con dificultad en la queratina ungueal que además presenta un grosor aumentado en la gran mayoría de las onicomicosis. Esto provoca que los tratamientos tópicos proporcionen índices muy bajos de curación y un índice muy alto de recidivas, bien sea por ineficiencia del fármaco o por supresión prematura de la aplicación. La onicomicosis blanca superficial es la forma clínica que mejor responde al tratamiento tópico, dado que los hongos se localizan muy superficialmente en la lámina ungueal <sup>27</sup>.

Dentro de la antifungicos tópicos tenemos a los siguientes medicamentos:

#### ***Tioconazol***

El tioconazol en solución alcohólica y a una concentración del 28% es de los fármacos tópicos más efectivos para las onicomicosis, aunque se habla de una tasa de curación del 20 al 22% y únicamente en estos casos de perfecta aplicación diaria del producto durante varios meses <sup>66, 69</sup>. Es un medicamento seguro, aunque se han descrito dermatitis de contacto e irritativas por aplicación tópica de tioconazol <sup>70</sup>.

---

### ***Bifonazol***

El bifonazol al 1% con urea al 40% se utiliza en tratamiento combinado con avulsión química, seguida de aplicación diaria de bifonazol en crema sobre el lecho ungueal. Con este tratamiento se han conseguido índices de curación muy variables que van desde el 34 hasta el 70% <sup>71</sup>.

Bonifaz et al<sup>72</sup> trataron 50 pacientes, presentando curación en el 80.35%, mejoría en el 16.08% y fracaso en solo el 3.57%, con 4 meses de seguimiento clínico y micológico. Este mismo autor, a 25 niños con onicomicosis los trató con bifonazol-urea en forma oclusiva durante 15 días y posteriormente aplicación de bifonazol en crema durante 4 semanas, con un seguimiento de 4 meses. Se obtuvo cura clínica y micológica en el 72%, mejoría importante sin cura micológica en el 20% y sin ningún cambio en el 8% de los casos<sup>71</sup>.

Arenas <sup>74</sup>, reporta un porcentaje de curación micológica del 79.7% en 99 pacientes con este tratamiento y considera que por ser un medicamento queratolítico y antimicótico prácticamente libre de efectos colaterales, es una buena opción de tratamiento, en los siguientes casos: onicomicosis por *Candida*, onicomicosis infantil, pacientes que no pueden ser sometidos a largas terapias con antimicóticos sistémicos y en pacientes que no excedan de cuatro uñas parasitadas.

Cabe hacer notar que, con el fin de reducir el tiempo de tratamiento y mejorar la cooperación de los pacientes, se podría utilizar, en combinación con antimicóticos sistémicos.

### ***Ciclopiroxolamina***

Es una hidroxipiridona, derivado sintético de la piridona, con una estructura no relacionada con los azoles u otros antifúngicos. Es activo sobre un amplio espectro de especies fúngicas, dermatofitos y levaduras del género *Candida*. Posee una gran capacidad de penetración a través de zonas cornificadas y queratinizadas de la piel, uñas e incluso cuernos animales <sup>75</sup>.

---

**Mecanismo de acción.**- En contraste con otros antifúngicos no afecta la síntesis del ergosterol, sino que actúa interfiriendo la utilización y la acumulación de productos necesarios para la síntesis de la membrana celular. A mayor concentración altera la permeabilidad y la capacidad respiratoria celular.

**Dosis.**- Se utiliza al 8% en laca consiguiendo buena penetración ungueal y obteniendo concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento de los hongos <sup>66</sup>.

Se publicó un estudio sobre tratamiento de la onicomicosis distal combinando la avulsión ungueal con tratamiento posterior mediante curas oclusivas con cicloprololamina al 1% y ketaconazol al 2% en crema, con unas tasas de curación del 100% a los 18 meses del tratamiento <sup>76</sup>. Otro estudio de 24 pacientes con un total de 73 uñas infectadas por distintas especies de hongos dermatofíticos, levaduras y mohos, tratados con ciclopiroxolamina crema y solución al 1% durante 3-7 meses, obteniéndose buenos resultados en más del 80% de los casos (52% curación y 32.8% mejoría) y ausencia de respuesta en el 15.2 % <sup>75</sup>.

### ***Amorolfina***

Es un nuevo antimicótico tópico que parece poseer una alta efectividad frente a dermatofitos, levaduras y mohos. Su estructura química es totalmente distinta a otros antifúngicos tópicos.

**Mecanismo de acción.**- Tiene capacidad fungistática y también fungicida a dosis dependiente. Esta morolfina es un fenilpropolpoperidina que actúa bloqueando la producción de ergosterol actuando a dos niveles: la inhibición de la 14-alfa-reductasa y la 7-delta-8-isomerasa <sup>77</sup>, con posterior acumulación de escualeno, ignosterol y ergosta-8,14,2478. Utilizando como vehículo laca de cloruro de metileno o etanol posee una capacidad alta de penetración en la lámina ungueal consiguiendo una concentración que supera los valores de concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los hongos <sup>27</sup>.

---

---

Parece efectiva en el tratamiento de las onicomicosis subungueal distal y lateral y la blanca superficial. Debe combinarse con un antifúngico oral en el tratamiento de las onicomicosis subungueal proximal. La efectividad logicamente es superior en las onicomicosis de las manos que en la de los pies.

*Dosis.* - Se encuentra comercializada en laca con una concentración del 5%, creando una película oclusiva sobre la uña que actúa como reservorio del medicamento y permite durante un período aproximado de 7 días un incremento lineal del fármaco en la lámina ungueal. Aplicada durante un período de 6 meses en las uñas de las manos se consigue un índice de curación de un 50% tres meses tras la suspensión del tratamiento según los distintos estudios realizados. No se han encontrado diferencias significativas en las tasas de curación con aplicaciones de una vez por semana frente a dos veces por semana <sup>79</sup>. En un estudio multicéntrico de 456 pacientes mostraron que la amorolfina aplicada dos veces por semana durante 6 meses produce una buena respuesta clínica en 54%, tres meses después de finalizar el tratamiento <sup>67</sup>.

*Efectos secundarios.* - Se presenta ardor, eritema, prurito y descamación en una incidencia del 5.5 al 7.1%. Ningún efecto sistémico secundario ha sido reportado <sup>78</sup>.

#### *Tratamiento sistémico*

Tradicionalmente el tratamiento oral de las onicomicosis extensas y recalcitrantes estaba basado en la terapia prolongada con griseofulvina y ketoconazol. Los índices de curación obtenidos con estos fármacos eran bajos, con reinfecciones frecuente, y en el caso de ketoconazol con efectos secundarios asociados. Actualmente disponemos de un nuevo arsenal terapéutico con fármacos como la el itraconazol, la terbinafina y el fluconazol, que dadas sus propiedades farmacocinéticas permiten unas pautas de tratamientos cortos, continuos o en forma de pulsoterapia, consiguiendo buenos resultados con mínimos efectos secundarios <sup>27</sup>.

---

## ***Griseofulvina***

Es un antibiótico no poliénico aislado por primera vez en 1939 a partir de *Penicillium griseofulvum* aunque se comenzó a utilizar hasta la década de los cincuenta. Ha demostrado ser activa frente a dermatofitos del género *Trichophyton*, *Microsporun* y *Epidermophyton*, con una escasa o nula eficacia frente a levaduras y hongos no dermatofitos <sup>65, 80</sup>.

*Mecanismo de acción.*- La griseofulvina ejerce una actividad fungistática inhibiendo la replicación del DNA y la mitosis en la metafase, uniéndose al RNA e inhibiendo los microtúbulos citoplasmáticos, interrumpiendo el transporte de materiales a la periferia celular y alterando la formación de la pared fúngica <sup>80</sup>.

*Farmacocinética.*- Se administra por vía oral y se absorbe en el tracto gastrointestinal, principalmente en el duodeno y en menor cantidad en el yeyuno e ileon. Los picos séricos máximos se producen 4 horas tras la ingesta de grasas <sup>86</sup>. Se metaboliza en el hígado a 6-metilgriseofulvina. Esta droga parece llegar a la lámina ungueal a través de la matriz ungueal, es decir, se incorpora con la uña ya formada. Presenta muy baja afinidad por la queratina, ya que no se detecta en la uña a las 48-72 horas de suspendido el tratamiento, por lo que este debe de mantenerse hasta la renovación total de la uña, entre 6 a 12 meses en las onicomiosis de las manos, y hasta 18 meses en la de los pies <sup>81, 82</sup>.

*Dosis.*- Oscila entre 0.5 a 1 gr. al día por vía oral, dosis que puede incrementarse para el tratamiento de la onicomiosis de los pies. La forma micronizada del fármaco favorece la absorción pero no parece presentar ventajas clínicas sobre la preparación convencional <sup>83</sup>.

Los índices de curación clínica y micológica son bajos y se cifran entre un 40 y un 60% al año de suspendido el tratamiento con mejores respuestas para onicomiosis de las manos. <sup>65</sup>

---

**Efectos secundarios.**- Los más comunes son: alteraciones gastrointestinales y cefaleas. Se han descrito también toxidermias, alteraciones hematológicas (leucopenia), reacciones alérgicas (5-7%) y ginecomastia sobre todo en niños. Puede exacerbar el lupus eritematoso y provocar crisis de porfiria aguda intermitente. Dado que su metabolismo es hepático, esta contraindicada en hepatopatías graves, a pesar de que son muy raros los casos descritos por hepatopatía tóxica por griseofulvina <sup>66, 81, 84</sup>.

### ***Ketoconazol***

Fue el primer antifúngico de amplio espectro con posibilidad de administración oral. Su actividad antimicrobiana incluye la mayoría de los dermatofitos, levaduras, hongos dimorfos, eumicetos, actinomicetos, y phycomicetos; algunos cocos gram positivos y ciertos parásitos (*Plasmodium* y *Leishmania*)<sup>85</sup>.

**Mecanismo de acción.**- Químicamente es un derivado substitutivo del imidazol y actúa interfiriendo en el metabolismo del citocromo P-450 del hongo que bloquea la conversión de lanosterol en ergosterol. Este déficit de ergosterol provoca cambios en la permeabilidad de la membrana que conducen a la muerte celular <sup>86</sup>. Es primariamente fungistático, a altas concentraciones, generalmente no alcanzadas terapéuticamente la droga también puede ser fungicida <sup>79</sup>.

**Farmacocinética.**- Posee rápida absorción por el tracto gastrointestinal y depende del PH ácido del estómago. La absorción disminuye con el uso concomitante de bloqueadores H<sub>2</sub> ó con antiácidos. La droga es ampliamente distribuida en orina, saliva, líquido sinovial, piel y tejidos blandos y en el líquido cefalorraquídeo la concentración es mínima. Se une a proteínas en un 84-99%, principalmente a la albúmina y es metabolizado en el hígado. Se excreta por las heces y bilis, a los 90 minutos después de una dosis de 200 mg y 4 horas después de una dosis de 800 mg.<sup>80</sup>

---

*Dosis.*- La dosis utilizada en las onicomicosis es de 200 mg/día y se recomienda su ingesta tras las comidas <sup>81</sup>. El tiempo de tratamiento con ketoconazol es prolongado ya que la vía de penetración en la uña se produce a través de la matriz ungueal <sup>84</sup>.

Las tasas de curación son superiores a las de la griseofulvina y se cifran en un 67% para las onicomicosis por dermatofitos y un 70% para las onicomicosis *Candida* <sup>86</sup>.

*Efectos secundarios.*- Destacan alteraciones gastrointestinales, vértigos, cefaleas, fotofobia, leucopenia, erupciones cutáneas y prurito. Al interferir en la biosíntesis de andrógenos adrenales dependiente del citocromo P-450 provoca ginecomastia e impotencia en el hombre si la dosis es superior a 400 mg/día <sup>87</sup>.

Sin duda, el efecto adverso más importante es la hepatotoxicidad, ya sea en forma de elevación transitoria y asintomática de las enzimas hepáticas que aparecen entre un 2 y un 10% de los pacientes, o en forma de hepatitis tóxica, reacción idiosincrásica no dependiente de la dosis, cuya incidencia se ha estimado en 1/10,000 pacientes <sup>79</sup>. Este riesgo es mayor en tratamientos prolongados <sup>86</sup>, en alcohólicos y en pacientes que han sido tratados previamente con griseofulvina <sup>84</sup>.

Altas dosis de ketoconazol son embriotóxicas y teratogénicas en ratas <sup>79</sup>.

El riesgo de hepatotoxicidad, junto con la escasa efectividad y la excesiva duración del tratamiento, han limitado su utilización en las onicomicosis, más aún desde que existen otras alternativas terapéuticas con menos riesgos potenciales y mayor efectividad <sup>27</sup>.

---

## ***Itraconazol***

Es un triazólico de amplio espectro en infecciones por dermatofitos, levaduras y algunos mohos. No es activo contra *Hendersonula toruloidea* y *Scytalidium*, pero muy efectivo frente a *Aspergillus*.

*Mecanismo de acción.*- Aunque es fungistático, similar al ketoconazol, no ocasiona parte de sus efectos secundarios ya que presenta una gran afinidad para el citocromo P-450 del hongo, actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol a nivel de la isoenzima citocromo P-450 y éste a su vez inhibe la 14<sup>a</sup> demetilación del lanosterol<sup>88</sup>. Además de inhibir el crecimiento de los hongos impide la adherencia de éstos al estrato córneo<sup>78</sup>.

*Farmacocinética.*- Es un fármaco lipofílico y para que su absorción sea óptima es necesario ser ingerido con alimentos grasos. En las situaciones en las que la acidez gástrica se ve alterada como en los tratamientos con antiácidos y antihistamínicos (anti-H2) la biodisponibilidad del fármaco disminuye. Alcanza su concentración plasmática de 1.5 a 4 horas después su ingestión, se metaboliza en el hígado y es excretado a través de la orina y la bilis; su vida media de eliminación es de 20 a 30 horas<sup>78</sup>. Presenta una elevada afinidad por la queratina ungueal a la que llega tanto a través del lecho como a través de la matriz. El medicamento llega a la uña inicialmente por difusión, a partir del lecho ungueal, en forma gradual se va incorporando a la matriz ungueal extendiéndose con el crecimiento de la uña.

*Dosis.*- El itraconazol puede ser detectado en el borde de la uña un mes después de comenzar el tratamiento con dosis de 100 mg diariamente, con altas dosis, el medicamento puede ser detectado en el tejido ungueal ocho días después de la primera toma<sup>89</sup>. La concentración es acumulativa, alcanzando un máximo a los 2 meses y es posible encontrar niveles del fármaco en la queratina ungueal un año después de suspender un tratamiento de 3 meses de duración, persistiendo más en las uñas de los pies que en la de las manos.<sup>82, 88, 90</sup>

---

Con una dosis diaria de 100 mg por día, moderados niveles en el tejido ungueal han sido detectados y con un tratamiento fijo de 200 mg por día las concentraciones del medicamento son 10 veces mayores <sup>89</sup>.

En algunos estudios de onicomicosis, se ha encontrado una excelente respuesta con 100 mg de itraconazol administrados diariamente durante 6 meses, con un rango de curación de 73.3 a 91.6%, mostrando que los niveles del fármaco persisten en el plato ungueal seis meses después de finalizar el tratamiento <sup>91</sup>.

Posee un alto grado de eficacia con tasas de curación a dosis de 200 mg/día durante 3 meses del 90-100% de curas micológicas en uñas de manos y entre un 76% y un 86% en uñas de pies, con un índice de recurrencias únicamente del 9 al 12% <sup>65, 81, 92</sup>. Arenas <sup>91</sup> ha reportado su eficacia terapéutica solo o combinado con sustancias locales en comparación a la griseofulvina. En combinación con el isconazol es del 73.3%, con urea del 78.5%, y solo del 91.6%.

La administración por pulsos de 400 mg/día una semana al mes durante un período de 4 meses parece ser altamente efectiva, además de suponer una mayor comodidad para el paciente. <sup>27, 90, 93</sup> Dado su efecto reservorio, con esta posología los niveles del fármaco en las uñas permanecen constantes a 200 ng/g, aunque los niveles plasmáticos caen en cada intervalo. Por ello los efectos secundarios sistémicos se minimizan y parece que puede prevenir el desarrollo de resistencias del fármaco. Se ha observado clínicamente un aumento en el ritmo de crecimiento ungueal en pacientes en tratamiento con itraconazol por un mecanismo aún no estudiado <sup>27</sup>.

*Efectos secundarios.* - Son principalmente de tipo gastrointestinal (7-10%) y la posibilidad de afectación hepática con las dosis utilizadas para la onicomicosis es mínima (1/500,000), la elevación de las enzimas hepáticas solo se observa en un 3% de los pacientes. Otros efectos secundarios encontrados incluyen: cefalea, exantema, prurito, temblor, fiebre, astenia. Las

---

alteraciones del metabolismo del cortisol y la función adrenal son raros y sólo ocurren con dosis superiores a 400 mg/día<sup>77</sup>. También ha sido reportado durante el tratamiento con itraconazol impotencia en un 0.2%, disminución de lo libido 0.2%, y somnolencia en un 0.3%. No debe de administrarse durante el embarazo ni la lactancia<sup>80</sup>.

### ***Terbinafina***

Es un miembro de una nueva clase de antimicóticos conocidos como alilaminas descubierto en 1978<sup>27</sup>. El nombre químico del ingrediente activo es (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1 nafaltalenometenamina.<sup>84</sup>

Los factores que distinguen a estos agentes incluyen acción fungicida primaria contra la mayoría de los hongos patógenos, muy alta actividad en contra de dermatofitos, moderadamente efectiva frente a hongos no dermatofitos (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula* y *Acremonium*) y poca activa para las levaduras, aunque in vitro su espectro de acción es más amplio<sup>27, 78, 81</sup>.

*Mecanismo de acción.*- La terbinafina como las otras alilaminas actúa bloqueando la biosíntesis del ergosterol fúngico.<sup>78, 95</sup>

El ergosterol es un componente esencial de prácticamente todas las células fúngicas, dado que se requiere para la integridad de la membrana celular y también para el crecimiento. Su importancia se ve enfatizada por el hecho de que la mayoría de los antifúngicos interfieren con el ergosterol, ya sea ejerciendo una inhibición directa de su biosíntesis (alilaminas, azoles, morfolinas y tiocarbamatos) o por interacción con él, en la membrana plasmática (polienos)<sup>95</sup>.

La terbinafina específicamente inhibe la biosíntesis de ergosterol fúngico en el punto de la epoxidación del escualeno, y como resultado de esta inhibición, las células fúngicas tratadas

---

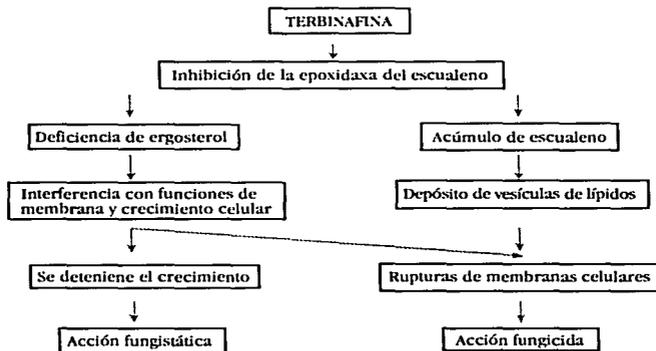
rapidamente acumulan la sustancia intermediaria llamada escualeno y se hacen deficientes en el producto terminal de esta vía metabólica que es el ergosterol.

La terbinafina no parece tener efectos en otras enzimas de la vía del ergosterol, y no tiene efectos sobre los ácidos nucleicos o la síntesis de proteínas <sup>96</sup>.

Las alilaminas no interfiere con el citocromo P-450, a diferencia de los azoles.<sup>97,98</sup> Una serie de estudios en humanos y animales han confirmado que la terbinafina no inhibe el citocromo P-450 en vitro o en vivo, por lo tanto, no afecta los niveles de hormonas esteroideas o interfiere con el metabolismo de otras drogas <sup>99</sup>.

La acción letal esta asociada con el desarrollo de concentraciones muy altas de escualeno intracelular, que se cree, interfiere con la función de la membrana fúngica y con la síntesis de la pared celular.<sup>95</sup>

Por lo tanto, posee una acción fungistática por el déficit de ergosterol y una acción fungicida debido a la acumulación de escualeno en las células fúngicas <sup>27</sup>. Cuadro 1



*Cuadro 1. Mecanismo de la acción fungistática y fungicida de la terbinafina.*

---

En el caso de la *C. albicans* la inhibición del crecimiento con el uso de terbinafina, parece deberse a la deficiencia de ergosterol. La forma filamentososa es más susceptible que la levaduriforme<sup>95</sup>.

El mecanismo de acción letal de la terbinafina se ha investigado de manera extensa. La hipótesis actual es que la muerte celular del hongo es causada por el acúmulo de altos niveles de escualeno intracelular probablemente en combinación con la deficiencia de ergosterol como resultado de la inhibición de la escualeno-epoxidasa.

Los siguientes puntos apoyan esta hipótesis: <sup>95</sup>

1. Los azoles también inhiben la biosíntesis del ergosterol y por lo tanto producen una deficiencia del ergosterol, pero son primariamente fungistáticos. Esto sugiere que la acumulación del escualeno más que el déficit del ergosterol es la clave para la acción de las alilaminas.
2. Los estudios detallados paralelos de muerte celular, de inhibición del crecimiento y de composición de lípidos de diferentes hongos tratados con terbinafina, indican que la muerte celular siempre estuvo asociada con un gran incremento de niveles intracelulares de escualeno. La asociación se observó a través de varios períodos de tratamiento y concentración de la droga.
3. El hecho de que la llegada de la muerte celular sea gradual sugiere que la acción letal es el resultado de la inhibición de la epoxidasa más que de un efecto letal directo en la superficie celular.

Sin embargo continua la interrogante de como el acúmulo de escualeno ejerce un efecto tóxico sobre la célula fúngica.

---

Aunque el colesterol es un componente esencial de las membranas de los mamíferos, el fármaco no tiene efecto significativo sobre la síntesis del colesterol en estos, ya que para que la biosíntesis se inhiba hasta el mismo punto que la síntesis de ergosterol fúngico, la dosis de terbinafina debería incrementarse hasta 4000 veces más <sup>96</sup>.

Los patógenos fúngicos que desarrollan resistencia a otros antifúngicos no muestran resistencia cruzada con terbinafina <sup>95</sup>.

Se difunde a la lámina ungueal a través de la matriz y el lecho ungueal, por lo que puede encontrarse niveles de terbinafina en el área más distal de la lámina, a partir de la tercera o cuarta semana de iniciado el tratamiento <sup>65, 80, 100</sup>.

*Farmacocinética.*- La terbinafina es absorbida en un 70 a 80% después de su administración oral y su biodisponibilidad no es afectada significativamente con los alimentos. La máxima concentración plasmática ocurre dentro de las dos horas de su ingestión. La vida media de absorción es de 0.8 a 1.2 horas. Es altamente lipofílica y ampliamente distribuida en los tejidos. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y solamente una pequeña fracción de la droga (8%) esta presente en las células sanguíneas. La vida media de distribución es de 1.5 horas <sup>78, 96</sup>.

La gran capacidad lipofílica y queratinofílica resultan de su distribución y acumulación en el tejido adiposo y piel, el cual es lentamente liberado, metabolizado y eliminado <sup>96</sup>.

Es detectada en el estrato córneo 24 horas después de comenzar el tratamiento <sup>96, 101</sup>. Llega al estrato córneo por difusión desde la vasculatura dérmica a la dermis, epidermis y se incorpora en los queratinocitos basales. En una cuantas horas de su administración, los niveles de la droga exceden la concentración mínima inhibitoria de la mayoría de los dermatofitos, persistiendo 2 a 3 semanas después de suspender el tratamiento <sup>78</sup>.

---

Alcanza altas concentraciones en el sebo, piel y cabello. Las concentraciones son particularmente altas en las uñas en las cuales los niveles son 55 veces mayor que los niveles plasmáticos <sup>97</sup>. La droga no ha sido detectada en el sudor <sup>96</sup>.

La droga es metabolizada en el hígado identificandose tres vías metabólicas, estas reacciones implican una pequeña fracción, aproximadamente un 5% o menos del total del citocromo P-450 del hígado. Por lo tanto, no altera la disposición de otras drogas. En contraste, el metabolismo del ketoconazol afecta el 60% <sup>97</sup>. Se han encontrado al menos 15 metabolitos.

La vida media de eliminación del estrato córneo y sebo es de 3 a 5 días. Aproximadamente 85% de la droga es excretada dentro de las 72 horas de su ingestión, 80% por la orina y el resto por las heces <sup>96</sup>.

*Dosis.* - La recomendada es de 250 mg por día durante un período de 12 semanas, con un índice de curación de 95% en las manos a las seis semanas y un 70% en los pies a las 12 semanas, con un índice de recidivas del 10-18% <sup>27</sup>. Se ha comprobado que un tiempo más prolongado de administración no aumenta las tasas de curación <sup>93, 102, 103, 104</sup>.

Los niveles detectados en la uña a las 4 semanas del tratamiento son similares a los encontrados a las 12 semanas, ya que no se produce una acumulación del fármaco en la lámina ungueal. A pesar de ello se han intentado pautas de pulsoterapia con dosis de 500 mg al día, una semana al mes durante 4 meses con resultados poco satisfactorios <sup>27</sup>.

La terbinafina es efectiva en el tratamiento de onicomicosis por levaduras como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* o *Scopulariopsis brevicaulis*. Las infecciones por *C. parapsilosis* responden mejor que las producidas por *C. albicans* o *S. brevicaulis*, sin embargo el medicamento debe darse durante 48 semanas a diferencia de las 12 semanas necesarias para tratar la onicomicosis puramente dermatofítica <sup>105</sup>.

---

---

Múltiples estudios se han realizado para demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terbinafina encontrando en algunos lo siguiente:

Curación del 77% en onicomiosis de los pies y 100% en las manos con 250 mg durante 6 meses y un seguimiento de 6 meses no mostró ninguna recurrencia <sup>106</sup>.

Curación del 67% a las 6 semanas, 82% a las 12 semanas y 85% a las 24 semanas de tratamiento de 250 mg/día de terbinafina, mostrando que solo 12 semanas es suficiente. <sup>101,107</sup>

Existen estudios comparativos de la terbinafina y el itraconazol, observandose curación micológico en el 81% con la terbinafina y 63% con el itraconazol <sup>108</sup>, en otro estudio similar se obtuvo una respuesta casi igual con ambos medicamentos <sup>109</sup>.

También se ha comparado su efectividad con la griseofulvina, encontrandose una curación del 76 al 82% para la terbinafina y solamente un 19 a un 54% para la griseofulvina. <sup>110,111</sup>

*Efectos secundarios.*- Generalmente, la administración oral de terbinafina es bien tolerada, presentandose efectos secundarios en aproximadamente un 10 a 11% de los pacientes <sup>78,112</sup>. Los principales son de tipo gastrointestinal tales como irritación gastrointestinal, dolor abdominal, gastritis (2.2%), flatulencia (0.5%), nausea y/o vómito (1.1%), diarrea (1.0%). Alteraciones cutáneas (2.7%), incluyendo eritema (0.9%), urticaria (0.5%), eccema (0.1%), prurito (0.4%) y reportes aislados de Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Si la erupción cutánea es progresiva, el medicamento debe ser descontinuado <sup>78</sup>.

Otros efectos secundarios incluyen cefalea (0.9%), incapacidad para concentrarse (0.2%). Raramente puede causar grados variables de disfunción hepatobiliar incluyendo hepatitis. Se ha observado una alteración asintomática de las enzimas hepáticas en menos del 0.05% de los pacientes <sup>27, 78, 81, 84</sup>.

---

Kovacs y cols.<sup>112</sup> reportan un caso de neutropenia severa y otro caso de pancitopenia con neutropenia severa asociada con la administración oral de terbinafina.

No ha sido demostrada toxicidad embrionaria, fetal o teratogenicidad en ratas a dosis superiores de 100 mg/kg/día o en conejos administrándoles más de 150 mg/Kg/día.

### ***Fluconazol***

Es un difluorofenil bistriazol cuya farmacocinética difiere de otros derivados azólicos<sup>27</sup>. Fue descubierto en 1982. Su bajo peso molecular y su carácter hidrosoluble le permiten una alta biodisponibilidad con picos séricos a la hora de la administración. Puede administrarse por vía intravenosa<sup>78</sup>.

Mecanismo de acción.- Los triazoles y los imidazoles tienen un mecanismo de acción similar. Actúa inhibiendo el lanosterol-14-demetilasa, enzima dependiente del citocromo P-450, produciendo un incremento de la proporción lanosterol/ergosterol. Además de la acción fungistática, a dosis altas presenta una acción fungicida<sup>27,78</sup>.

Es activo frente a *Candida albicans* y dermatofitos, pero no es efectivo frente a hongos no dermatofitos y algunas especies de *Candida*<sup>65</sup>.

*Farmacocinética.*- Mas del 90% de la dosis ingerida es absorbida. La absorción no es dependiente del pH gástrico, ingesta de alimentos o antiácidos. La concentración máxima se alcanza 1-2 horas después de su administración oral. Se distribuye por todos los tejidos corporales y se elimina por la vía renal, la vida media es directamente proporcional a la depuración de creatinina<sup>78</sup>.

---

Posee una buena capacidad de penetración en la uña difundiéndose a partir del lecho ungueal, por lo que llega con rapidez al extremo distal de la lámina ungueal. Sin embargo tiene una baja afinidad por la queratina ungueal, lo que limita su eficacia, ya que permanece poco tiempo en la uña<sup>27</sup>. Se han demostrado niveles ungueales de fluconazol al primer día de tratamiento. Estos niveles aumentan solo ligeramente con la administración prolongada<sup>27</sup>.

*Dosis.*- Dadas estas características farmacocinéticas se está investigando la eficacia de un régimen de pulsoterapia, con una dosis única de 150 mg a la semana durante un período de 6 a 12 meses<sup>63</sup>. En un estudio publicado las tasas de curación clínica y micológica son elevadas, encontrándose un 100% para las manos y en un 83% para los pies a los 6 meses de finalizado el tratamiento<sup>113</sup>.

*Efectos secundarios.*- En 4000 pacientes que recibieron fluconazol por varias indicaciones y durante 7 días o más, la incidencia de efectos adversos fué del 16%. Los más frecuentes relacionados con el sistema gastrointestinal: náuseas (3.7%), cefalea (1.9%) y rash (1.8%), dolor abdominal (1.7%), vómito (1.7%), diarrea (1.5%). Hasta un 5% de pacientes puede presentar una elevación de las transaminasas hepáticas<sup>27</sup>.

---

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### ***Problema***

¿La terbinafina es eficaz en el tratamiento de la onicomicosis dermatofítica en los niños?

### ***Antecedentes***

La onicomicosis es una infección crónica de la lámina ungueal por hongos dermatofitos. Es la onicopatía más frecuente en adultos, considerándose una patología muy rara en los niños. Nosotros creemos que hay más casos en nuestro medio de los que se ha comunicado en la literatura, y realmente no tenemos un tratamiento adecuado de esta patología a esa edad.

### ***Hipótesis***

La terbinafina es eficaz en el tratamiento de la onicomicosis dermatofítica en la edad pediátrica, con menor riesgo de hepatotoxicidad.

### ***Objetivos***

#### **Primarios:**

1. Evaluar la eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad de la terbinafina en el tratamiento de la onicomicosis dermatofítica en pacientes pediátricos.

#### **Secundarios:**

1. Obtener estadísticas del grupo en estudio.
2. Determinar la fuente de contagio dentro del núcleo familiar.

---

## **Justificación**

Hasta hace pocos años se pensaba que la onicomicosis en los niños era sumamente rara, existiendo pocas comunicaciones en la literatura mundial, y nosotros consideramos que esta patología se presenta con más frecuencia de la que se diagnostica, por lo que estudiaremos la frecuencia, el agente causal más importante, determinar la fuente de contagio y además dar un tratamiento adecuado, el cual desde el punto de vista clínico tiene mínima hepatotoxicidad, y sería una alternativa, ya que no existe un tratamiento específico de onicomicosis dermatofítica en niños.

## **Diseño**

### **A) Tipo de estudio:**

Prospectivo, abierto, longitudinal y descriptivo.

### **B) Grupo de estudio:**

Se incluyeron pacientes de 4 a 12 años con diagnóstico clínico y micológico de onicomicosis dermatofítica, que acudieron al Servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua, en el período de Febrero a Septiembre de 1995.

### **C) Criterios de inclusión:**

1. Pacientes pediátricos de 4 a 12 años de edad, de ambos sexos, con peso superior de 12kg.
2. Portadores de onicomicosis dermatofítica de las manos y/o pies diagnosticada clínicamente y confirmada micológicamente por examen directo con KOH al 20% y/o cultivo positivo.
3. Cuyos padres aceptaron por escrito la participación de los menores en el estudio.

---

**D) Criterios de exclusión:**

1. Terapia antifúngica sistémica en los 3 meses previos al estudio o terapia antifúngica tópica dentro de las 2 semanas previas.
2. Cualquier padecimiento sistémico o condición que pueda afectar los resultados del estudio (ejemplo: enfermedades hepáticas, nefropatías, inmunosupresión, etc).
3. Cuando se demuestre que la onicomicosis es secundaria a infección por hongos no susceptibles a la terbinafina como la *Candida albicans*.

**E) Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que no acudieron a sus citas periódicas.
2. Pacientes que suspendieron el tratamiento.
3. Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático.

**F) Variables a evaluar:**

Primarias	Secundarias
• Eficacia del tratamiento	• Edad
• Seguridad del medicamento	• Sexo
• Tolerabilidad del medicamento	• Topografía
	• Superficie ungual sana
	• Hiperqueratosis
	• Onicolisis
	• Examen directo
	• Cultivo
	• Antecedentes familiares

---

### ***Descripción de la investigación***

Se incluyeron en el estudio pacientes de 4 a 12 años de edad, ambos sexos, que acudieron a consulta al Servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua en un período de 8 meses (febrero a septiembre de 1995) con onicomicosis dermatofítica.

Después de confirmar el diagnóstico clínico de onicomicosis por medio de su estudio micológico y antes de iniciar el tratamiento, a todos los niños se les realizó pruebas de funcionamiento hepático.

Una vez que los padres firmaron la carta de consentimiento autorizando el estudio de sus hijos (anexo 1), se llenó la hoja de recolección de datos generales (anexo 2).

Se identificaron todas las uñas enfermas marcándolas con "1", la uña más afectada se eligió para las evaluaciones subsecuentes marcándola con una "X", y las uñas no afectadas con "O" (anexo 3).

#### **Dosis del medicamento**

La terbinafina en comprimidos se administró una vez al día durante las 16 semanas que comprendió el período de tratamiento, de acuerdo al siguiente esquema de dosificación:

- Niños de hasta 20 Kg de peso: 62.5 mg (1/2 comprimido de 125mg) una vez al día
- Niños de 20 a 40 Kg de peso: 1 comprimido de 125 mg una vez al día.
- Niños de más de 40 Kg de peso: 250 mg (2 comprimidos de 125 mg) una vez al día.
- Ningún otro medicamento tópico o sistémico fué administrado.

---

**Período de tratamiento:**

En ese lapso se efectuarón 5 evaluaciones clínicas, micológicas y control fotográfico.

- Visita 1.- Basal o pre-tratamiento. Semana 0. Se anotó la uña elegida, la cual de preferencia fué la más afectada clínicamente y presentaba estudio micológico positivo y se inició la administración del fármaco (anexo 4).
- Visita 2.- En la semana 6 del tratamiento (anexo 5).
- Visita 3.- En la semana 10 del tratamiento (anexo 6).
  - Visita 4.- En la semana 12 del tratamiento (anexo 7).
- Visita 5.- En la semana 16 del tratamiento, donde se realizó el segundo control de pruebas de funcionamiento hepático (anexo 8).

**Período de seguimiento:**

Comprende las 52 semanas de iniciado el tratamiento.

En este lapso se realizaron 3 evaluaciones clínicas y micológicas, así como el control fotográfico, y fueron de la siguiente forma:

- Visita 1. A la semana 18, 2 semanas después de terminar el tratamiento (anexo 9)
- Visita 2. A la semana 36, 18 semanas después de terminar el tratamiento (anexo 10)
- Visita final.- A la semana 52, 36 semanas después de terminar el tratamiento (anexo 11)

Este seguimiento se realizó para conocer los casos de respuesta lenta y los refractarios al tratamiento. Adicionalmente para observar evidencias de recidiva o reinfección

---

### ***Parámetros de evaluación***

#### **A) Parámetros de evaluación clínica y eficacia terapéutica.**

La eficacia terapéutica del tratamiento se evaluó en cada visita mediante la cuantificación de los siguientes parámetros:

1. Superficie ungueal sana.
2. Hiperqueratosis.
3. Onicosis.

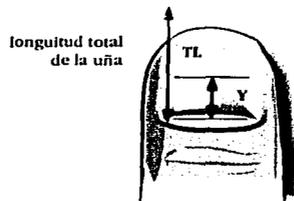
Estos parámetros se tomaron solo de la uña elegida, misma que se utilizó para las evaluaciones clínicas y micológicas a lo largo del tratamiento y seguimiento.

#### **1.- Superficial ungueal sana.**

Para demostrar el efecto del medicamento antifúngico se eligió el método de medición de Zaias, el cual consiste hacer un corte superficial con el bisturí en el límite entre la uña sana y la enferma, el corte debe ser hecho de preferencia sobre la línea media, y se mide en milímetros la distancia de este punto al borde proximal de la uña. Figura 3.

Esta medición se denomina “Y” y constituye el valor numérico de la “superficie ungueal sana”. Cuando la onicomicosis involucra la placa ungueal hasta el borde proximal de la uña, se hace la marca tan proximal al borde como sea posible y se considera “Y” como cero.

El efecto del medicamento se midió en cada visita de control. Si se administra un medicamento efectivo, el área onicomicótica no invadirá la región proximal a la marca; la cantidad de uña deberá reflejar una placa de crecimiento normal.



MEDICION DE  
UÑA SANA DE LA  
CUTICULA A LA MARCA

*Figura 3. Medición de la uña sana.*

## 2.- Hiperqueratosis.

La hiperqueratosis se calificó de acuerdo a la siguiente escala:

*Ausente* = 0, cuando la uña seleccionada no presentaba ningún signo clínico de hiperqueratosis.

*Leve* = 1 cuando el 25% o menos de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

*Moderado* = 2, cuando el 50% o menos de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

*Severo* = 3, cuando más del 50% de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

---

### 3.- Onicosis.

La onicosis se calificó de acuerdo a la siguiente escala:

*Ausente* = 0, cuando la uña seleccionada no presentaba ningún signo clínico de onicosis.

*Leve* = 1, cuando el 25% o menos de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

*Moderado* = 2, cuando el 50% o menos de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

*Severo* = 3, cuando más del 50% de la uña seleccionada presentaba su superficie afectada.

La eficacia global fué definida como el tiempo requerido para alcanzar la curación total de la uña elegida. La curación total se definió como una total ausencia de signos clínicos de la infección acompañados de cultivo micológico negativo. La valoración de la eficacia global del tratamiento se basó en los siguientes criterios:

a) *Muy eficaz*: Cuando la curación total se alcanzó a las 12 semanas o sea en la visita 4.

b) *Eficaz*: Cuando la curación total se alcanzó a las 16 semanas o sea en la visita 5.

c) *Moderadamente eficaz*: Cuando la curación total se alcanzó a las 18 semanas.

d) *Respuesta lenta*: A los pacientes que requirieran más de 16 semanas de tratamiento.

e) *Pacientes refractarios*: Los que no presenten ningún dato de mejoría clínica y/o micológica, después de 20 semanas de iniciado el tratamiento.

---

## B) Parámetros de eficacia micológica.

La evaluación micológica se hizo inicialmente por observación directa con KOH al 20% y posteriormente con el correspondiente cultivo micológico, para la identificación del agente causal. Los estudios micológicos se llevaron a cabo en todas las visitas de los períodos de tratamiento y de seguimiento.

La evaluación micológica al final del estudio se calificó de acuerdo a la siguiente escala:

- a) *Curación completa*: Cuando tanto el examen directo como el cultivo fueron negativos.
- b) *Curación micológica parcial*: Cuando el examen directo fué positivo, mientras el cultivo fué negativo.
- c) *Sin curación*: Cuando se obtuvo tanto el examen directo como el cultivo resultados positivos.
- d) *Recaída*: Cuando después de haber obtenido cultivos negativos, aparece durante el seguimiento un cultivo positivo.

## C) Parámetros de tolerabilidad.

La tolerabilidad fué calificada de acuerdo a la siguiente escala:

- a) *Muy buena*: Cuando no se presentaron efectos secundarios.
- b) *Buena*: Cuando se presentaron efectos secundarios leves y transitorios.
- c) *Moderada*: Cuando se presentaron efectos secundarios persistentes o de moderada intensidad.
- d) *Pobre*: Cuando haya sido necesario suspender el tratamiento debido a la intensidad y/o duración de los efectos adversos.

---

Los reportes de los efectos adversos, registrados durante el período de tratamiento, independientemente de su duración, fueron analizados para evaluar la tolerabilidad de la terbinafina en tabletas en los pacientes pediátricos.

La severidad de los efectos adversos fueron calificados con la siguiente escala (anexo 12):

Leve = 1: Cuando el paciente los reportó después del interrogatorio intencionado o bien cuando no hayan afectado sus labores cotidianas.

Moderado = 2: Cuando el paciente los reportó espontáneamente y hayan afectado sus labores cotidianas.

Severa = 3: Exclusivamente cuando se haya descontinuado el tratamiento por los efectos adversos.

Se revisaron a los padres de los niños buscando datos clínicos de onicomycosis y en algunos se practicó estudio micológico.

---

## RESULTADOS

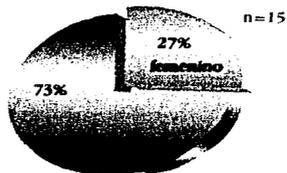
1.-Durante el período comprendido de febrero a septiembre de 1995 en el Servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua, fueron captados 15 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de onicomiosis dermatofítica.

2.- Clasificación por sexo:

Predominó el sexo masculino sobre el femenino, en una relación 3:1. (Tabla 3 y Gráfica 1)

*Tabla 3. Distribución por sexo*

Sexo	No. Casos	%
Masculino	11	73.33
Femenino	4	26.66
Total	15	99.99



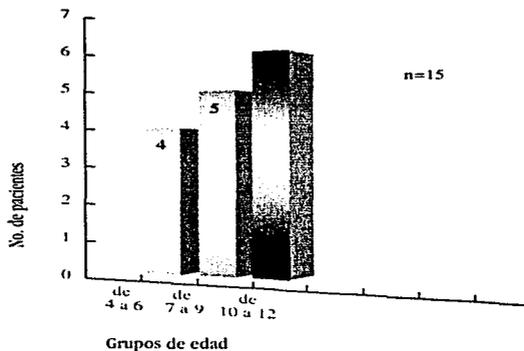
*Gráfica 1 Distribución por sexo*

### 3.-Distribución por grupo de edad

De acuerdo a la edad los niños más pequeños tenían 5 años y el mayor 12 años, presentando la siguiente distribución por grupos de edades. (Tabla 4 y Gráfica 2)

Grupo de edad	No. Casos	%
4 - 6	4	26.66
7 - 9	5	33.33
10 - 12	6	40.00
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>99.99</b>

*Tabla 4. Distribución por grupo de edad*



*Grafica 2. Distribución por grupo de edad*

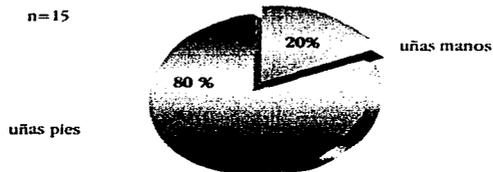
---

#### 4.-Topografía.

La topografía de la onicomicosis predominó en las uñas de los pies, presentandose en 12 niños y solamente en 3 de ellos afectación de las uñas de las manos. (Tabla 5 y Grafica. 3)

*Tabla 5. Topografía de la onicomicosis*

<b>Topografía</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
<b>Uñas pies</b>	<b>12</b>	<b>80</b>
<b>Uñas manos</b>	<b>3</b>	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>



*Gráfica 3. Topografía de la onicomicosis*

5.-La uña más frecuentemente afectada fué la del primer orotejo, ya sea en forma aislada o en combinación con las uñas de otros dedos, presentandose en 10 pacientes (66.66%).

6.-El número y localización de la afección ungueal de los pies fué de la siguiente manera:  
(Tabla 6)

*Tabla 6. Afección ungueal de pies*

	<b>No. Casos</b>	<b>Uñas</b>	<b>Ortejos</b>	<b>%</b>
*	4	1	1er.	33.33
**	2	2	1eros.	16.66
*	1	3	3°,4°,5°	8.33
*	1	4	1°,3°,4°,5°	8.33
*	1	5	1°, 2°, 3°, 4°, 5°	8.33
**	1	6	3°,4°,5°	8.33
**	2	9	excepto 2°	16.66

\* U = Unilateral

\*\*B = Bilateral

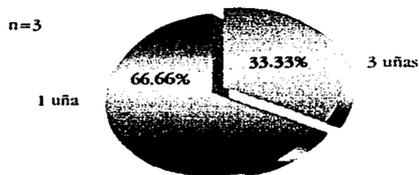
---

## 7.- Afección ungueal de manos

De los 3 pacientes con onicomicosis en las manos, 2 casos (66.66%) la presentaron en una sola uña (pulgar izquierdo) y un niño (33.33%) con afectación de 3 uñas (índice, medio y anular). (Tabla 7 y Gráfica 4)

*Tabla 7 Afectación de las uñas de las manos*

<b>Uñas afectadas</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
<b>Pulgar</b>	<b>2</b>	<b>66.66</b>
<b>Índice, Medio y anular</b>	<b>1</b>	<b>33.33</b>
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>99.99</b>



*Gráfica 4. Afectación de las uñas de las manos*

---

### 8.-Forma clínica de onicomicosis

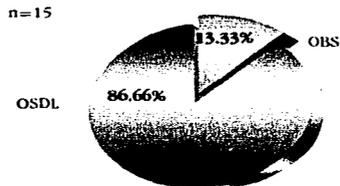
La forma clínica en la mayoría de los casos fué la subungueal distal y lateral, observandola en 13 pacientes (86.66%) y en 2 niños la blanca superficial (13.33%). (Tabla 8 Gráfica 5)

*Tabla 8. Forma clinica de onicomicosis*

<b>Forma clínica</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
<b>OSDL</b>	<b>13</b>	<b>86.66</b>
<b>OBS</b>	<b>2</b>	<b>13.33</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>99.99</b>

OSDL = Onicomicosis Subungueal Distal y Lateral

OBS = Onicomicosis Blanca Superficial



*Gráfica 5 Forma clinica de onicomicosis*

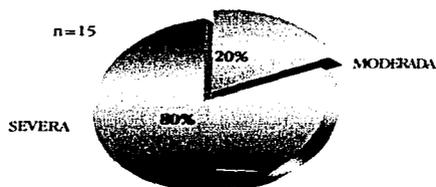
---

### 9-Datos clínicos de onicomiosis

De acuerdo al grado de hiperqueratosis y onicolisis de la uña monitoreada, antes de iniciar el tratamiento presentaron una afectación severa en 12 casos y moderada en 3 casos (Tabla 9 y Gráfica 6).

*Tabla 9. Datos clínicos de onicomiosis*

<b>Afectación</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
<b>Severa</b>	<b>12</b>	<b>80</b>
<b>Moderada</b>	<b>3</b>	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>



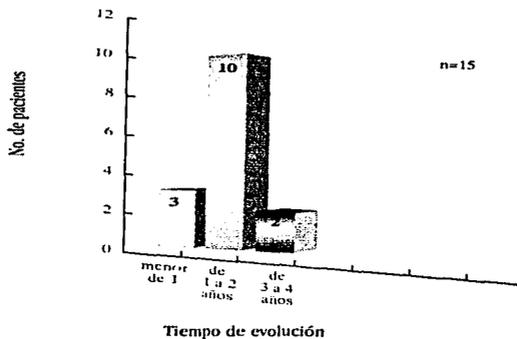
*Gráfica 6. Datos clínicos de onicomiosis*

## 10.-Tiempo de evolución

El tiempo de evolución de la onicomycosis fué variable, desde menos de un año hasta más de 3 a 4 años, predominando de 1 a 2 años. (Tabla 10 y Gráfica 7)

Tabla 10 Tiempo de evolución

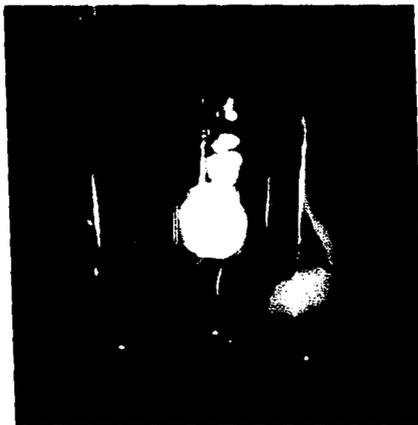
Tiempo de evolución	No. Casos	%
Menor de 1 año	3	20
1 - 2 años	10	66.66
3 - 4 años	2	13.33
Total	15	99.99



Gráfica 7 Tiempo de Evolución.

---

11.-En el estudio micológico encontramos en todos los pacientes el examen directo positivo y el cultivo desarrolló *Trichopyton rubrum* en el 100% de los casos.



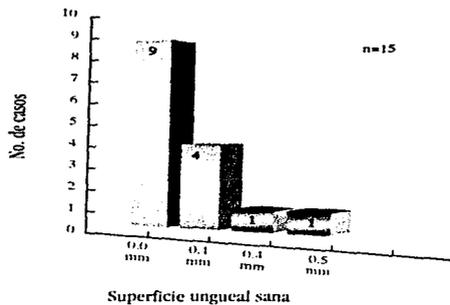
*Foto 1.. Cultivo de Trichopyton rubrum.*

## 12.- Superficie ungueal sana antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, la uña monitoreada se encontraba en la mayor parte de los casos afectada en su totalidad.(Tabla 11 y Gráfica 8)

Tabla 11. Superficie ungueal sana antes del tratamiento

Superficie sana	No. Casos	%
0.0 mm	9	60.00
0.1 mm	4	26.66
0.4 mm	1	6.66
0.5 mm	1	6.66
Total	15	100



Gráfica 8. Superficie ungueal sana antes del tratamiento

---

### 13.-Evolución clínica y micológica

Conforme los niños acudieron a sus visitas de control, observamos que la mejoría era evidente y el examen micológico era negativo. (Tabla 12 y 13).

A las 6 semanas de tratamiento solo 7 niños (46.66%) presentaron afectación severa y otros 7 (46.66%) moderada. Uno de ellos presentó afectación leve (6.66%) con estudio micológico negativo, tanto al examen directo como al cultivo.

En la 12ava semana el cambio fué más notorio, ya que ningun niño tenía afectación severa, solo 5 casos (33.33%) con afectación moderada y 9 (60%) leve. En cuanto al estudio micológico, 9 casos (60%) tuvieron resultados negativos y solo 6 (40%) con examen directo positivo y 2 (13.33%) con cultivo positivo.

Encontramos en esta semana al primer paciente (6.66%) con curación clínica y micológica por lo que se le suspendió el tratamiento, siendo tan solo de 12 semanas, el cual presentó onicomycosis blanca superficial con afectación de 3 uñas de los dedos de la mano.

A la 16ava semana en la cual se terminó el tratamiento, independientemente de su evolución clínica, encontramos solo 3 niños (20%) con afectación moderada, 9 (60%) con afectación leve y los otros 3 (20%) con curación completa. En esta semana todos los pacientes tuvieron examen directo y cultivo negativo.

A la 36ava semana de seguimiento 12 de pacientes (80%) con curación clínica, y solamente 3 (20%) con afectación leve pero con estudio micológico negativo.

Todos nuestros pacientes presentaron curación clínica y micológica a las 52 semanas de seguimiento no observandose recidiva en ninguno de ellos.

---

**Tabla 12. EVOLUCION CLINICA  
(HIPERQUERATOSIS - ONICOLISIS)**

Semana	Severo	Moderado	Leve	Ausente
0	12	3	0	0
6	7	7	1	0
10	2	6	7	0
12	0	5	9	1
16	0	3	9	3
18	0	2	4	9
36	0	0	3	12
52	0	0	0	15

**Tabla 13  
ESTUDIO MICOLOGICO**

Semana	*ED (+)	Cultivo (+)	Estudios Ambos Negativos
0	15	15	0
6	14	7	1
10	7	5	8
12	2	2	9
16	0	0	15
18	0	0	15
36	0	0	15
52	0	0	15

\*ED: Examen Directo

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

---

14.-Superficie ungual sana después del tratamiento.

Al finalizar el tratamiento se realizó la medición de la superficie ungual sana encontrando una media de 7.5 mm en las uñas de las manos y 10 mm. en las uñas de los pies (Tabla 14)

**Tabla 14. SUPERFICIE UNGUEAL SANA  
DESPUES DEL TRATAMIENTO (16 semanas)**

<b>Uñas pies</b>	<b>media</b>	<b>7.5 mm.</b>
<b>Uñas manos</b>	<b>media</b>	<b>10 mm.</b>

15. Seguridad del medicamento:

Se realizaron pruebas de funcionamiento hepático antes y al finalizar el tratamiento, encontrandose sin alteraciones.

16 Antecedentes familiares de onicomicosis.

Al revisar a los padres encontramos que en el 86.66% de los niños existía el antecedente de onicomicosis, en uno o en ambos padres, presentando la misma forma clínica. (Tabla 9)

**Tabla 15. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ONICOMICOSIS  
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ONICOMICOSIS**

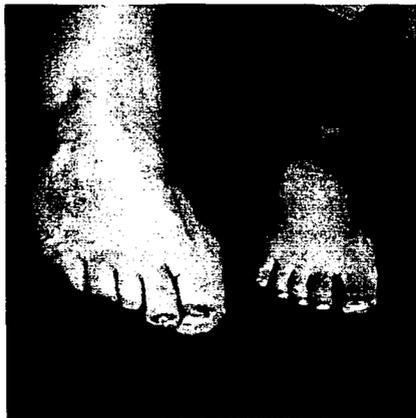
<b>Padre afectado</b>	<b>8 casos</b>	<b>53.33%</b>
<b>Madre afectada</b>	<b>9 "</b>	<b>60.00%</b>
<b>Ambos padres a.</b>	<b>4 "</b>	<b>26.66%</b>
<b>Sin antecedentes</b>	<b>2 "</b>	<b>13.33%</b>

Se les realizó estudio micológico a 11 de los padres afectados encontrando que, a diferencia de los niños, solo en 7 casos (63.63%) el examen directo fué positivo y solamente 3 cultivos fueron positivo (27.27%), a pesar de que se sembraron varias veces las muestras obtenidos de los adultos. En los 3 casos hubo desarrollo para *T. rubrum*. (Tabla 16).

*Tabla 16. ESTUDIO MICOLOGICO DE LOS PADRES*

**ESTUDIO MICOLOGICO DE LOS PADRES**

<b>Examen Directo (+)</b>	<b>7 casos</b>	<b>63.63%</b>
<b>Examen Directo (-)</b>	<b>4 casos</b>	<b>36.36%</b>
<b>Cultivo (+)</b>	<b>3 casos</b>	<b>27.27%</b>
<b>Cultivo (-)</b>	<b>8 casos</b>	<b>72.72%</b>



*Foto 2. Los padres como fuente de contagio.*

**17. Tolerabilidad del medicamento.**

**Ninguno de los niños presentó efectos secundarios a la terbinafina**

---

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se hicieron dos análisis: uno que considera los cambios en las evaluaciones hechas hasta la semana 16 (fin de tratamiento) y otro que considera los cambios en las evaluaciones hechas desde el fin del tratamiento hasta la semana 52 de seguimiento. Se utilizaron la prueba de Q de Cochran y la prueba de la varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman, dependiendo de si la variable era nominal y ordinal, respectivamente, debido al grupo de estudio que fué de 15 pacientes.

La prueba de Q de Cochran es una técnica estadística que se utiliza en los modelos experimentales, con muestras relacionadas entre sí; es decir esta población sirve como su propio control, en el que existe un período previo y otro ulterior.

La prueba de la varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman supone que las observaciones no tienen una distribución normal, pero tienden a ubicarse en una escala de intervalos. Por ello los datos se reordenan en una escala ordinal.

Las pruebas que se realizaron sobre la eficacia del medicamento (Probabilidad= $P$ ) y que obtuvieron un valor de 0.05 o menor, se consideran estadísticamente significativas

### **Planteamiento de las pruebas**

**Pruebas de estudio:** Si el medicamento es eficaz en el tratamiento de la onicomicosis dermatofítica.

**Prueba de nulidad :** Si los cambios observados entre los períodos previo y posterior al tratamiento se deban al azar.

**Nivel de significancia:** para todo valor de probabilidad ( $P$ ) igual o menor que 0.05 se acepta la prueba de trabajo y se rechaza la prueba de nulidad.

Aplicación de las pruebas:

### 1.-Evaluación del crecimiento de la superficie ungueal sana (SUG)

Período de tratamiento	
Semanas	(SUG) en mm
0	0 (0-5)
6	3 (1-7)
12	6 (3-10)
16	7 (5-10)

Período de seguimiento	
Semanas	(SUG) en mm
18	9 (6-12)
36	11 (6-13)
52	11.5 (6-13)

Valores calculados:

Cambio entre semana 0 a 16, valor de la prueba de Friedman,  $X^2 = 43.88$ , que corresponde a  $P < 0.0001$ , (estadísticamente significativo) debido a que el paciente tuvo una respuesta clínica favorable.

Cambio entre semanas 16-52, valor de prueba de Friedman  $X^2 = 20.04$ , que corresponde a  $P < 0.0002$ , este valor es menos significativo que el anterior debido a que la superficie ungueal sana casi había alcanzado la longitud total de la uña, al iniciar el período de seguimiento.

### 2.-Evaluación del examen directo

Semanas	Período de tratamiento	
	Positivo	Negativo
0	15 (100%)	0
6	14 (93.3%)	1 (6.7%)
12	6 (40%)	9 (60%)
16	1 (6.7%)	14 (93.3%)

Semanas	Período de seguimiento	
	Positivo	Negativo
18	1 (6.7%)	14 (93.3%)
36	0	15 (100%)
52	0	15 (100%)

Valores calculados:

Cambio entre semana 0 a 16, prueba Q de Cochran,  $X^2 = 32.16$ , que corresponde a  $P < 0.0001$ , (estadísticamente significativo), debido a que en este período se presentaron en la semana 6, 14 pacientes con examen directo positivo y solo un caso negativo, invirtiéndose este resultado a la semana 16 donde solo encontramos un caso positivo y el resto negativo.

Cambio entre la semana 16 a 52, prueba Q de Cochran,  $X^2 = 2.00$ , que corresponde a  $P = 0.57$ . No fué estadísticamente significativo ya solo un caso persistía positivo (6.7%) a la semana 18, negativizándose a la semana 36.

### 3.-Evaluación del cultivo.

Semanas	Período de tratamiento	
	Positivo	Negativo
0	15 (100%)	0
6	6 (40%)	9 (60%)
12	2 (13.3%)	13 (86.7%)
16	1 (6.7%)	14 (93.3%)

Semanas	Período de seguimiento	
	Positivo	Negativo
18	0	15 (100%)
36	0	15 (100%)
52	0	15 (100%)

Cambio entre semana 0 a 16, prueba Q de Cochran,  $X^2 = 29.28$ , que corresponde a  $P < 0.0001$ , (estadísticamente significativo), lo que nos indica efectividad del medicamento al encontrarse negativo el cultivo en 86.7 % en la semana 12 y en un 93.3% en la semana 16.

Cambio entre semanas 16 a 52, prueba Q de Cochran, que corresponde a una probabilidad de  $P = 0.39$ . No fué significativo ya que al iniciar el período de seguimiento solo un caso persistía positivo (6.7%), negativizándose a la semana 18.

#### 4.- Evaluación de del grado de hiperqueratosis

Período de tratamiento					Período de seguimiento				
Semanas	Grado de hiperqueratosis				Semanas	Grado de hiperqueratosis			
	Ausente	Leve	Moderada	Severa		Ausente	Leve	Moderada	Severa
0	0	0	3(20%)	12(80%)	18	7(46.7%)	6(40%)	2(13.3%)	0
6	0	1(6.7%)	7(46.7%)	7(46.7%)	36	12(80%)	3(20%)	0	0
12	1(6.7%)	8(53.3%)	6(40%)	0	52	15(100%)	0	0	0
16	2(13.3%)	10(66.7%)	3(20%)	0					

Valores calculados:

Cambio entre semana 0 a 16, prueba de Friedman,  $X^2 = 34.94$ , que corresponde a  $P < 0.0001$ , (estadísticamente significativo). Se observó ausencia de la hiperqueratosis en un paciente ya en la semana 12, y ningún caso severo en esta misma semana. Al finalizar el período de tratamiento encontramos 2 casos (13.3%) sin hiperqueratosis, 10 leve (66.7%) y 3 pacientes (20%) con hiperqueratosis moderada.

Cambio entre semanas 16 a 52, prueba de Friedman,  $X^2 = 17.55$ , que corresponde  $P = .0005$ , (estadísticamente significativo). Encontrando a la semana 18, sin hiperqueratosis a 7 pacientes (46.7%), grado leve 6 (40%) y moderada 2(13.3%). Observamos un gran cambio en la semana 36 con un 80% sin hiperqueratosis y 20% leve, y sin afectación en la totalidad de los casos hasta la semana 52 de seguimiento.

#### 5.-Evaluación de la onicosis.

Período de tratamiento					Período de seguimiento				
Semanas	Grado de hiperqueratosis				Semanas	Grado de hiperqueratosis			
	Ausente	Leve	Moderada	Severa		Ausente	Leve	Moderada	Severa
0	0	1(6.7%)	5(33.3%)	9(60%)	18	9(60%)	5(33.3%)	1(6.7%)	0
6	0	4(26.7%)	6(40%)	5(33.3%)	36	13(86.7%)	2(13.3%)	0	0
12	4(26.7%)	6(40%)	5(33.3%)	0	52	15(100%)	0	0	0
16	5(33.3%)	8(53.3%)	2(13.3%)	0					

---

**Valores calculados:**

Cambio entre semana 0 a 16, prueba de Friedman,  $X^2 = 28.52$ , que corresponde a  $P < 0.0001$ , (estadísticamente significativo). Presentando un gran cambio clínico de la semana 0, en la cual todos los pacientes presentaban onicolisis aunque en diferente grado: 1 leve (6.7%), 5 moderada (33.35 %) y 9 severa (60%), a la semana 16 en la cual hubo 5 casos (33.3 %) sin onicolisis, 8 (53.3 %) con un grado leve, 2 casos (13.3 %) moderada y ninguno con afectación severa.

Cambio entre semanas 16 a 52, prueba de Friedman,  $X^2 = 10.35$ , que corresponde a  $P = 0.02$ . Siendo este valor menos significativo por encontrar sin onicolisis a un 60 % en la semana 18, y solo 2 casos leves (13.3 %), presentándose la ausencia de la onicolisis en el 100 % de los pacientes hasta la semana 52.

**6.-Eficacia del medicamento.**

La eficacia global se calificó como "2" en 2 (13.3 %) pacientes y con "3" (86.7 %), intervalo de confianza al 95% de 59.5%-98.3%) restantes.

La eficacia micológica se calificó como "curación completa" en todos los casos (100%, intervalo de confianza al 95% de 78.2% - 100%). No hubo recaídas.

---

## **CONCLUSIONES**

- 1. La terbinafina es un medicamento eficaz en onicomicosis de la edad pediátrica, basado en la buena respuesta clínica y micológica, además de ser bien tolerado.**
- 2. Los pacientes no presentaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático después del tratamiento, lo cual demostró la seguridad del fármaco.**
- 3. La onicomicosis dermatofítica en niños predominó en el sexo masculino y el grupo etario más frecuente fué de los 10 a 12 años, con un tiempo de evolución promedio de 2 años.**
- 4. La forma clínica más frecuente fué la subungueal distal y lateral y en un pequeño porcentaje la blanca superficial, con predominio de onicomicosis de los pies.**
- 5. La uña más afectada fué la del primerortejo.**
- 6. El único agente etiológico fué *Trichophyton rubrum*.**
- 7. Se encontró que a diferencia de lo que sucede en los adultos, en los niños el examen directo y el cultivo todos fueron positivos.**
- 8. La principal fuente de contagio son los padres.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO**

Fecha: \_\_\_\_\_

**A QUIEN CORRESPONDA:**

El suscrito \_\_\_\_\_  
hace constar que la Dra. \_\_\_\_\_  
ha explicado en forma clara y sin dejar dudas, el motivo de esta  
investigación.

Hizo énfasis en el beneficio que el estudio puede aportar a los  
conocimientos actuales sobre el campo y el propio padecimiento.

Mencionó claramente que puedo abandonar en cualquier momento el  
estudio sin menoscabo de la calidad de la atención médica que se  
deberá proporcionarme.

En vista de lo anterior, autorizo la participación de mi hijo o  
tutoreado: \_\_\_\_\_

en el **"ESTUDIO ABIERTO SOBRE LA EFICACIA  
TERAPEUTICA Y TOLERABILIDAD DE LA TERBINAFINA  
EN EL TRATAMIENTO SISTEMICO DE LAS  
ONICOMICOSIS EN PEDIATRIA"**.

Firma del Padre ó Tutor del Paciente

Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**DATOS GENERALES**

1. Paciente No.	<input type="text"/>	2. Iniciales	<input type="text"/>
3. Fecha de Nacimiento	<input type="text"/> <small>Día</small>	<input type="text"/> <small>Mes</small>	<input type="text"/> <small>Año</small>
4. Sexo	<input type="checkbox"/> Masc.	<input type="checkbox"/> Fem.	

**Información previa:**

5. Edad (años)	<input type="text"/>	6. Peso (Kg)	<input type="text"/>	7. Talla (cm)	<input type="text"/>
----------------	----------------------	--------------	----------------------	---------------	----------------------

**Criterios de Inclusión**

Favor de marcar en el cuadro

	Si	No
1. ¿ Tiene el paciente entre 4 y 12 años ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿ Tiene el paciente onicomycosis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Señale su localización:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿ Se confirmó la presencia de un dermatofito en la preparación de KOH, sin evidencia de sobreinfección por <i>Candida sp.</i> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿ Se ha obtenido el consentimiento informado del paciente ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un cuadro marcado en esta columna excluye al paciente del estudio



**Criterios de Exclusión**

	Si	No
1. ¿ Ha recibido el paciente terapia antifúngica sistémica durante los últimos 3 meses o terapia antifúngica tópica durante las últimas 2 semanas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿ Tiene el paciente cualquier enfermedad o condición, la cual pueda afectar los resultados del estudio ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un cuadro marcado en esta columna excluye al paciente del estudio



**EXAMEN INICIAL**

Paciente No.

--	--	--	--

Fecha Examen

--	--

--	--

--	--

Día

Mes

Año

**Diagnóstico**

1. Diagnóstico clínico de Onicomicosis subungueal

Si

No

2. Localización de uñas infectadas

**Uñas de las Manos**

Especificar

Izquierda		Derecha

**Uñas de los Pies**

Especificar

Izquierdo	Derecho

1er. Ortejo                      1er. Ortejo

Indicar la uña elegida con "X", otras uñas afectadas con "I" y las uñas no afectadas con "0"

3. Tiempo de evolución \_\_\_\_\_

4. Tratamientos previos para este episodio

Si

No

Especificar \_\_\_\_\_

Comentarios: \_\_\_\_\_

## VISITA 1.- SEMANA 0 DEL TRATAMIENTO

Paciente No.

Fecha  
Examen



Día

Mes

Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco  
con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado

4. Datos clínicos de Onicomicosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente  
1 = Leve  
2 = Moderado  
3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No

## VISITA 2.- SEMANA 6 DEL TRATAMIENTO

Paciente No. Fecha  
Examen  
Día  
Mes  
Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco  
con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado

4. Datos clínicos de Onicomycosis

Hiperqueratosis

Onicosis

Código: 0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No

## VISITA 3.- SEMANA 10 DEL TRATAMIENTO

Paciente No.	<input type="text"/>	Fecha Examen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			Día	Mes	Año
1. Detalles de la uña elegida	<input type="text"/>	Manos o pies			
	<input type="checkbox"/> Izquierdo	<input type="checkbox"/> Derecho			
Está la uña traumatizada ostensiblemente ?	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	
Indicar la medida de la superficie ungueal sana	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mm.		
2. Detección de hifas en la preparación en fresco con KOH	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	
3. Cultivo micológico positivo	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	
Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado	<input type="text"/>				
4. Datos clínicos de Onicomiosis	<input type="checkbox"/>	Código:	0 = Ausente		
Hiperqueratosis	<input type="checkbox"/>		1 = Leve		
Onicolisis	<input type="checkbox"/>		2 = Moderado		
			3 = Severo		
5. Se tomó fotografía	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	

## VISITA 4.- SEMANA 12 DEL TRATAMIENTO

Paciente No.

Fecha  
Examen



Día

Mes

Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco  
con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado

4. Datos clínicos de Onicomicosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No

## VISITA 5.- SEMANA 16 DEL TRATAMIENTO

Paciente No.

Fecha  
Examen

Día

Mes

Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco  
con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado \_\_\_\_\_

4. Datos clínicos de Onicomiosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No

## VISITA 1 DEL SEGUIMIENTO. SEMANA 18

Paciente No.

Fecha  
Examen  
Día  
Mes  
Año

## 1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

## 2. Detección de hifas en la preparación en fresco con KOH

Si

No

## 3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado \_\_\_\_\_

## 4. Datos clínicos de Onicomicosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente  
1 = Leve  
2 = Moderado  
3 = Severo

## 5. Se tomó fotografía

Si

No

## VISITA 2 DEL SEGUIMIENTO, SEMANA 36

Paciente No.

Fecha  
Examen

Día

Mes

Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco  
con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado

4. Datos clínicos de Onicomicosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No

**EVALUACION FINAL. SEMANA 52 DEL SEGUIMIENTO**

Paciente No.

Fecha Examen

Día

Mes

Año

1. Detalles de la uña elegida

Manos o pies

Izquierdo

Derecho

Está la uña traumatizada ostensiblemente ?

Si

No

Indicar la medida de la superficie ungueal sana

mm.

2. Detección de hifas en la preparación en fresco con KOH

Si

No

3. Cultivo micológico positivo

Si

No

Si es afirmativo favor de especificar el organismo aislado

4. Datos clínicos de Onicomiosis

Hiperqueratosis

Onicolisis

Código: 0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

5. Se tomó fotografía

Si

No



EVOLUCION CLINICA



Foto 3. Caso 1, antes del tratamiento

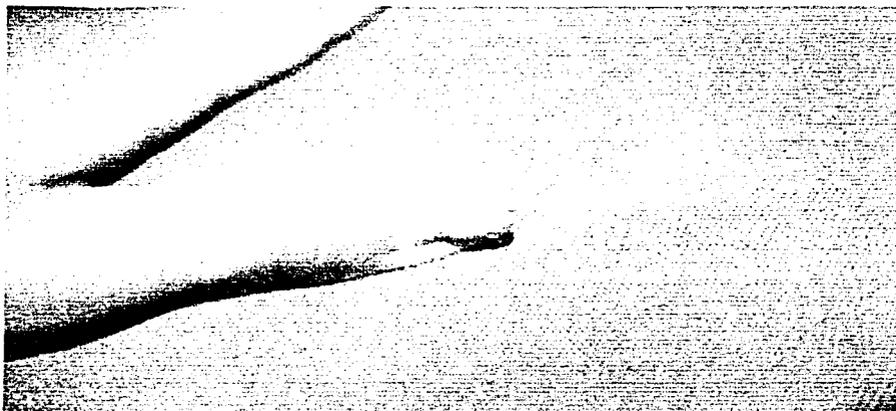


Foto 4. Caso 1, semana 6 del tratamiento.

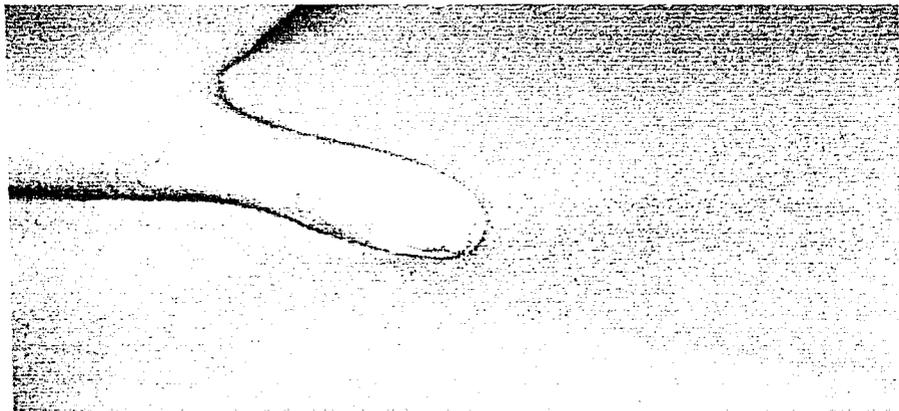


Foto 5. Caso 1, semana 18. 2 semanas después de terminar el tratamiento

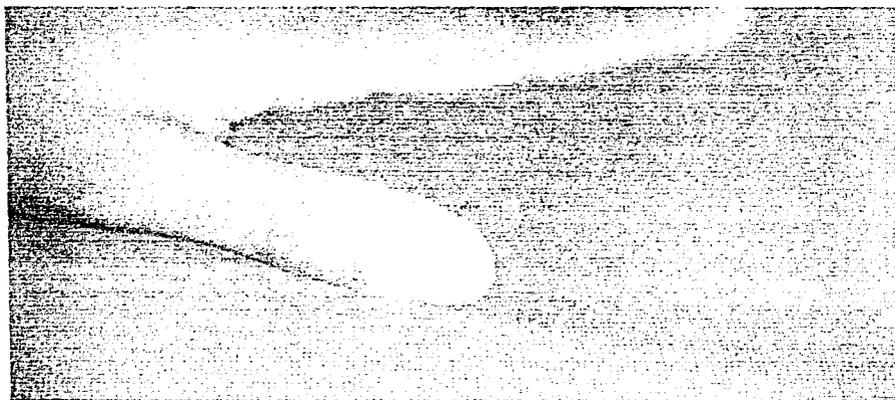


Foto 6. Caso 1, semana 36. 18 semanas después de terminar el tratamiento

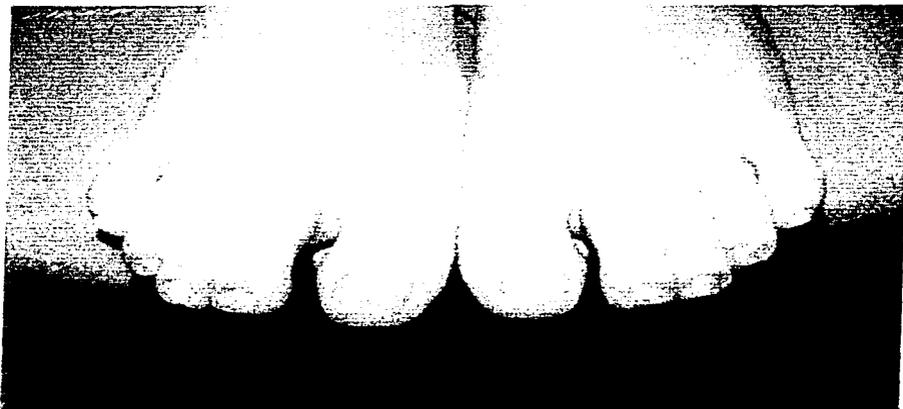


Foto 7. Caso 2. antes del tratamiento

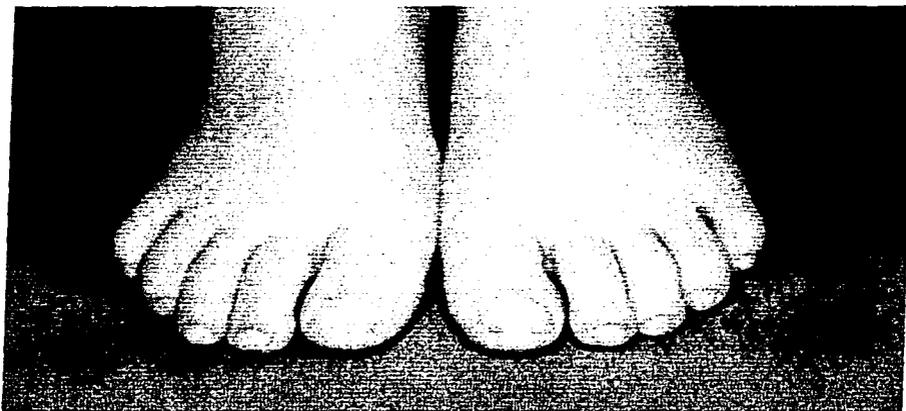


Foto 8. Caso 2. semana 36. 18 semanas despues de terminar el tratamiento

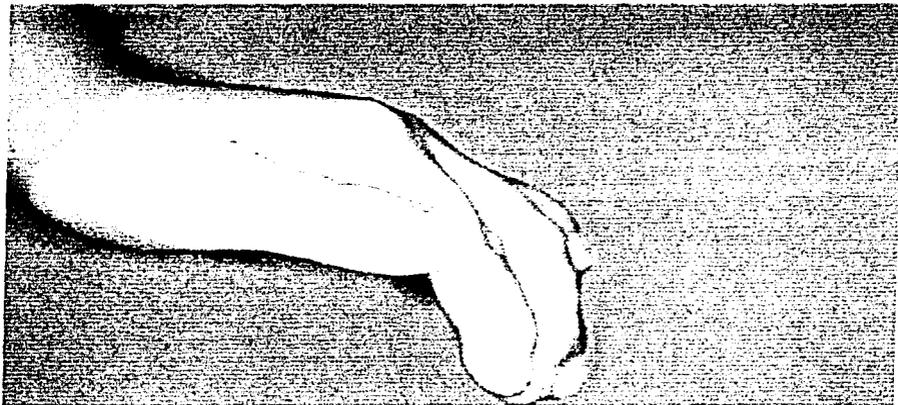


Foto 9. Caso 3, antes del tratamiento

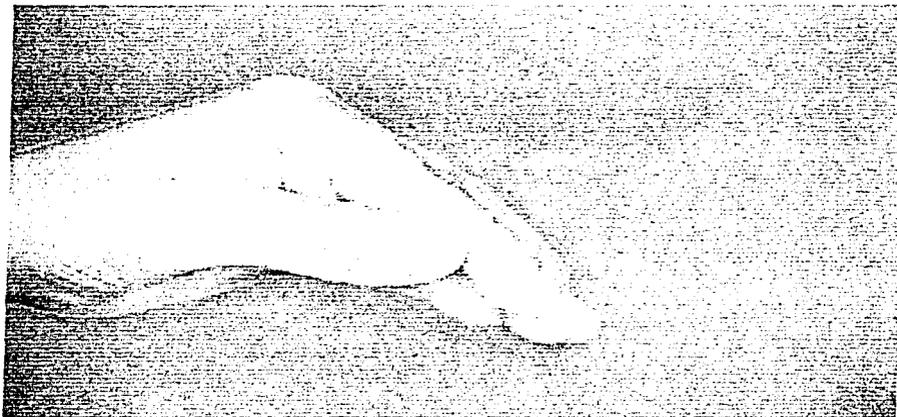


Foto 10. Caso 3, semana 18, 2 semanas después de terminar el tratamiento

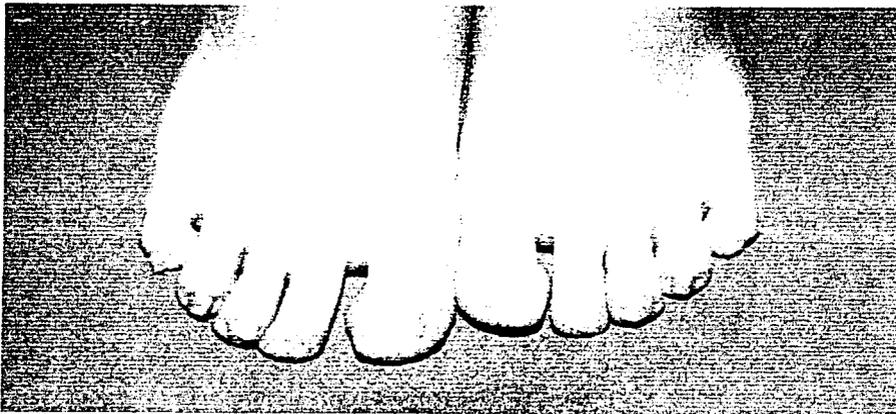


Foto 11. Caso 1, antes del tratamiento

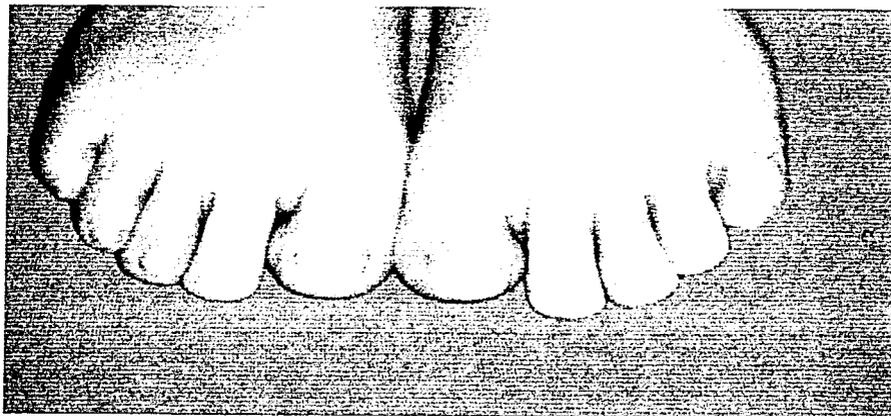


Foto 12. Caso 1 semana 18, 2 semanas después de terminar el tratamiento

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lever W. Histopatología de la piel. 7ª ed. Buenos Aires, Inter-Médica:1991:11-41.
- 2.-Poblete C. Enfermedades de las uñas. Tesis de posgrado en Dermatología, Leprología y Micología. Centro Dermatológico Pascua. 1983: 4-7.
- 3.-Bautista D. Onicopatías no micóticas. Correlación clínico - patológica. Tesis de posgrado en Dermatología, Leprología y Micología. Centro Dermatológico Pascua. 1991:3-10.
- 4.-Dawber R, Baran R. Uñas. Tratado de Dermatología Rook.; 4ª ed. Ediciones Doyma 1989;3:2203-2240.
- 5.-Fleckman P. Anatomy and Physiology of the nail. Symposium of the nail. Dermatologic Clinics 1985;3:373-381.
- 6.-Norton L. Disorders of the nails. Dermatology 2nd edition. Philadelphia; WB Saunders. 1985;1398-1400.
- 7.-Jaurez V, Enriquez J. Padecimientos ungueales frecuentes en el Centro Dermatológico Pascua y su corrección quirúrgica. Comentario sobre 180 casos. Rev C Dermatol Pascua 1994;3:148-156.
- 8.-Zaias N. The nail in Health and Disease. New York. SP Medical and Scientific Book 1980;1-43.
- 9.-Samman P. The human toe nail: Its genesis and blood supply. Br J Dermatol 1959;71:296-302.
- 10.-Armijo M. Dermatitis por hongos. 1989. Editorial Médica Internacional, S.A.
- 11.-Rosenthal T. Perspectives in ringworm of the scalp. Arch Dermatol 1960;82:851-854.
- 12.-Maestre J, Almagro S. Onicomycosis por hongos no dermatófitos. Piel 1991;6:479-488.
- 13.-Ramesh V, Reddy B, Singh R. Onychomycosis. Int J Dermatol 1983;22:148-153.
- 14.-Powel A. Ringworm in Assam. Indian Medical Gazett. 1990;35:109.
- 15.- Samman P. The nails in Disease. London, William Heinemann 1965 p31-42.
- 16.-Alteras Y, Lehrer N. A critical study of 1000 cases of dermatophytosis in Tel Aviv area during 1970-1975. Mycopathologia 1977;62:121.
- 17.-Roberts D. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. Br J Dermatol 1992;126:23-7.
- 18.-Brandt H. Prevalence, morbidity and cost of dermatological diseases. J Invest Dermatol 1979;73:395-401.

- 
- 19.-Ríos L, Suchil P, Lavalle P. Incidencia de micosis en el Servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua, en el año de 1991. *Rev C Dermatol Pascua* 1993;2:74-81.
  - 20.-Reynoso S. Tiña de la uñas. Experiencia de diez años en el Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua. *Rev C Dermatol Pascua* 1996;5:5-10.
  - 21.-Arenas R. Las onicomicosis. Aspectos clínicos-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gaceta Med Mex* 1990;126:84-89.
  - 22.-Caputo R. Fungal Infections in Children. *Dermatologic Clinics* 1986;4:137-149.
  - 23.-Pilpot C. Dermatophyte onychomycosis in children. *Clin Exp Dermatol* 1989;3:203-204.
  - 24.-Chang P, Logemann H. Onicomicosis por *Trichophyton rubrum* en un niño de 10 años tratado con itraconazol. *Dermatol Rev Mex* 1994;38:271-272.
  - 25.-Jewell E. *Trichophyton rubrum* onychomycosis in a four month old infant. *Cutis* 1979;6:1121.
  - 26.-Ramesh V, Reddy B, Singh R. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1983;22:148-152.
  - 27.-Sola A. Onicomicosis: diagnóstico y tratamiento. *Piel* 1995;10:460-469.
  - 28.-Tüzün Y, Mutlu H, Kologyan A. *Microsporum* infection. *Arch Dermatol* 1980;116:620.
  - 29.-González-Ochoa A, Orozco V. Dermatofitos causantes de tinca unguium en México. *Rev Instituto de Salubridad* 1957;17:93-95.
  - 30.-Lavalle P. Las Dermatofitosis. Actualidades Médicas y Quirúrgicas, Academia Nacional de Medicina. Monterrey, N. L. México. 1968:95-112.
  - 31.-Reynoso S. Dermatofitos Causantes de 100 Casos de Tiñas de la cabeza, de la piel lampiña y de las uñas en el Estado de Michoacán. Tesis Profesional, Universidad Autónoma de Michoacán 1980;38.
  - 32.-Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. De *Medical Micology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. WB Saunders Co. Filadelfia. 1982.
  - 33.-Caballero R, López B, García A. Patología ungueal. *Piel* 1988;3:165-182.
  - 34.-Negroni P, Briz C. Agentes oportunistas de micosis de las uñas. *Rev Arg Mic* 1984;7:2-4.
  - 35.-Arreaza F, Urrestarazu M. Estudio de la flora micótica y bacteriana en pacientes con lesiones de las uñas. *Med Cut Iber Lat Amer* 1988;16:285-290.
-

- 
- 36.-Rubio D, Rezusta A, Grasa M et al. Micopatía ungueal. Estudio micológico de Onicomicosis y tinea unguium. *Rev Iber Micol* 1988;5:90-99.
- 37.-Vélez H, Díaz F. Onychomycoses due to saprophytic fungi. *Mycopathol* 1985;91:87-92.
- 38.-Walshe M, English M. Fungi in nails. *Br J Dermatol* 1966;78:198-20
- 39.-McAleer R. Fungal infections of the nails in Western Australia. *Mycopathol* 1981;73:115-220.
- 40.-Hay R, Barau R, Moore M et al. Candida onychomycosis an evaluation of the role of Candida species in nail disease. *Br Dermatol* 1988;118:47-58.
- 41.-Watanabe S, Seki Y, Schimozuma M. Nail candidiasis. *J Dermatol* 1983;10:189-203.
- 42.-Zaias N. Onychomycosis. *Dermatol Clin* 1985;3:445-460.
- 43.-Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972;105:263-274.
- 44.-Negroni R. Estudio de la flora micótica en 100 casos de onicosis. *Dermatol Iber Lat Amer* 1971;13:353-363.
- 45.-Baran R, Dawber R. Disease of the Nails and their Management. Blackwell Scientific publications. 121-144.
- 46.-Noppakun N, Head E. Proximal white subungual onychomycosis in a patient with AIDS. *Int J Dermatol* 1986;25:586-7.
- 47.-Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol A et al. Onychomycosis in AIDS: clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990;29:337-9.
- 48.-Lee M, Diven D, Smith E et al. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1990;126:402.
- 49.-Prose N, Abson G, Scher R. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992;31:453-457.
- 50.-Odom R. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S56-S59.
- 51.-Daniel R, Norton L, Scher R. The spectrum of nail disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:93-7.
- 52.-Muñoz M, Rodríguez A, Colmenero M. Manifestaciones cutáneas de la infección por VIH. *Piel* 1995;5:401-416.
-

- 
- 53.-Rongioletti F, Persi A, Tripodi S. Proximal white subungual onychomycosis: A sign of immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:129-130.
  - 54.-Rippon JW. Elastose: Production by ringworm fungi. *Science* 1967;157:947-952.
  - 55.-Piérard G, Arrese J, De Doncker P et al. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:273-277.
  - 56.-Zaias N, Drachman D. A method for the determination of drug effectiveness in onychomycoses. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:912-919.
  - 57.-Pierard G, Arrese J, Pierre S. Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Venercol* 1994;121.
  - 58.-Miller J, Quarles J. Flow cytometric identification of microorganism by dual staining with FITC and PI. *Cytometry* 1990;11:667-6.
  - 59.-Grigoriu D, Delacrétaz J, Boreli D. Medical Mycology. *Dermatophyte Infections of the Nails* 1897;13:127-135.
  - 60.-Du Vivier A. *Atlas de Dermatología Clínica*. Mosby/Doyma Libros. 2ª ed. 1995; 23.1-23.22.
  - 61.-André J, Achten G. Onychomycosis. *Int J Dermatology* 1987;26:481-490.
  - 62.-Zaun H. *Patología ungueal*. 1ª de. Doyma. Barcelona 1983:53-57.
  - 63.-Arenas R. Congreso de Dermatología. Simposio Onicopatías. 1992.
  - 64.-Sanchez J, Millan F. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Piel* 1991;6:489-493.
  - 65.-Barranco V. New Approaches to the diagnosis and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1994;33:292-299.
  - 66.-Hay R. Onychomycosis. Agents of Choice. *Dermatol Clin* 1993;11:161-169.
  - 67.-Hay R, Roberts D, Doherty V et al. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. *Clin Exp Dermatol* 1988;17:164-167.
  - 68.-San-Blas G. Antibióticos antifúngicos hacia la búsqueda de antibióticos selectivos. *Rev Iberoamericana de Micología* 1991;8:24-34.
  - 69.-Hay R, Mackie R, Clayton Y. Tioconazol nail solution: an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:111-11.
-

- 
- 70.-Stubbs S, Heikkila H, Reitamo S. Contact allergy to tioconazole. *Contact Dermatitis* 1992;26:155-15
- 71.-Hardjoko F, Widyanto S, Singgih Y et al. treatment of onychomycosis with a bifonazol-urea combination. *Mycoses* 1990;33:167-171
- 72.-Bonifaz A, Guzmán A, García C et al. Efficacy and safety of bifonazole urea in the two-phase treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995;34:500-503.
- 73.-Bonifaz A, Ibarra G. Bifonazol-urea en el tratamiento de onicomicosis en niños. Libro de Resúmenes. XVII Congreso Mexicano de Dermatología 1996:6.
- 74.-Arenas R, Ocampo J, Sosa J et al. Pomada de bifonazol-urea como tratamiento tópico de las onicomicosis. *Dermatológica Rev Mex* 1995;39:85-88.
- 75.-Torres J, Madrenys N, Sala J et al. Tratamiento tópico de las micosis ungueales con ciclopiroxolamina al 1%. Resultados clínicos y micológicos. *Actas Dermo-Sif* 1990;81:458-462.
- 76.-Baden H. Treatment of distal onychomycosis with avulsion and topical antifungal agents under occlusion. *Arch Dermatol* 1994;130:558-559.
- 77.-Zaug M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycosis and dermatomycosis (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992;17:61-70.
- 78.-Gupta A, Sauder D, Shear N. Antifungal agents: An overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:911-33.
- 79.-Reinel D, Clarke C. Comparative efficacy and safety of amorolfina nail lacquer 5% in onychomycosis once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:44-49.
- 80.-Gupta A, Sauder D, Shear N. Antifungal agents: An overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:677-698.
- 81.-Pierard G, Estrada A, Pierard-Franchimont C. Treatment of onychomycosis . Traditional approaches. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:41-45.
- 82.-Meinhof W. Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals. The therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:37-41.
- 83.-Korting H, Schafer-Korting M. Is tinea Unguium still widely incurable? A review three decades after the introduction of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1992;128:243-248.
-

- 
- 84.-Hay R. Risk/Benefit ratio of modern antifungal therapy: focus on hepatic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:50-54.
- 85.-Vera A, Del Valle M, Trasobares L. Ketoconazol, algo más que un antifúngico. *Piel* 1991;6:401-406.
- 86.-Galimberti N, Negroni R, Casola A et al. The activity of ketoconazol in the treatment of onychomycosis. *Rev Infect Dis* 1980;2:596-598.
- 87.-Pont A, Williams P, Loose D. Ketoconazol blocks adrenal steroid synthesis. *Arch Intern Med* 1982;142:137-142.
- 88.-Chang P. Tratamiento de onicomicosis con itraconazol. Evaluación abierta en 18 pacientes. *Dermatol Rev Mex* 1994;38(5):342-348.
- 89.-Arenas R, Domínguez J, Fernández L. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995;34:138-143.
- 90.-Willensen M, De Doncker P, Willems J. Posttreatment itraconazol levels in the nail. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:731-735.
- 91.-Arenas R, Fernández G, Domínguez L. Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *Int J Dermatol* 1991;30:586-589.
- 92.-Hay R, Clayton Y, Moore M. An evaluation of itraconazol in the management of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1988;119:359-366.
- 93.-Roseeuw D, De Doncker P. New approaches to the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:45-50.
- 94.-Jones T. *Br J Dermatol* 1995;132:683-689.
- 95.-Ryder N. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:2-7.
- 96.-Shera N, Gupta A. Terbinafine for the Treatment of pedal Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1995;131:937-942.
- 97.-Birnbau J, Hanover E, Jersey N. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:782-785.
-

- 
- 98.-Ryder N. Selective action of allylamines and its therapeutic implications. *J Dermatol Treat* 1992;3, Suppl 1:3-7.
- 99.-Back D, Tjia J, Abel S. Azoles, allylamines and drug metabolism. *Br J Dermatol* 1992; Suppl 39:14-18.
- 100.-Finlay A. Pharmacology of terbinafina in the nail. *Br J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:36-39.
- 101.-Villars V, Jones T. Special features of clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases. *Br J Dermatol*, Suppl 39:61-69.
- 102.-Der J, Cirkel P, Crijns M et al. A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:36-39.
- 103.-Zaias N. Management of onychomycosis with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:810-812.
- 104.-Goodfield M, Andrew L, Evans E. Shorth treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *BMJ* 1992;304:1151-4.
- 105.-Nolting S, Brautigam M, Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. *Br J Dermatol* 1994;130 Suppl 43:16-21.
- 106.-Baudraz-Rosselet F, Rakosi T, Wili P et al. Treatment of onychomucosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992;126,Suppl 39:40-46.
- 107.-Goodfield. Short-duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: A multicentre trial. *Br J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:33-35.
- 108.-Bräutigam M, Nolting S, Schopf R et al. Estudio comparativo doble ciego con distribución al azar entre la terbinafina y el itraconazol en el tratamiento de la onicomicosis de los pies. *BMJ* 1995;311:919-922.
- 109.-Arenas R, Dominguez J. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995;34:138-143.
- 110.-Faergemann J, Anderson C, Hersle K. Double-blind, parallel-group comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:750-753.
-

---

111.-Hancke E, Tausch Y, Brätting M. Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:72-77.

112.-Kovacs M, Alshammari S, Guenther L et al. Neutropenia and pancytopenia associated with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1994;26:806.

113.-Coldiron B. Recalcitrant onychomycosis of the toenails successfully treated with fluconazol. *Arch Dermatol* 1992;128:909-910.