



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

112127

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

TIPIFICACION DE LAS ESPECIES DE CANDIDA
EN ONICOMICOSIS

295209

TRABAJO DE INVESTIGACION
CORRELACION CLINICA - MICOLOGICA

PRESENTADO POR: DRA. KARLA DENISE CASTRO MENDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MA. DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES

MEXICO

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

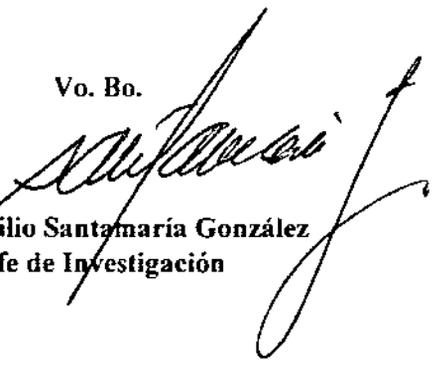
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.
MCP
WOT

Dra Ma. Del Carmen Padilla Desgarenes
Jefe de Laboratorio de Micología

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitir en mi vida a todas las personas que han contribuido en mi formación.

A mi familia

Especialmente a ti mamá y a ti papá por haberme dado la oportunidad para desarrollar mi carrera. Espero nunca defraudarlos.



A la Dra. Obdulia Rodríguez y al Dr. Fermín Jurado

Por la enseñanza, comprensión y oportunidades brindadas.

A la Dra. Ma. del Carmen Padilla

Mi asesora y amiga por todos sus consejos.

Al personal del laboratorio de Micología

Silvia, Sarita, Arlen y Don Sami por su gran ayuda y amistad.

A mis compañeros y amigos

Paty, Ara, Angy, Eli, Lety, Ale, Marta, Chucho, Hugo, Daniel y Andrés por todo el tiempo que compartimos.

Al Ing. José Luis Angeles A.

Por su apoyo y paciencia en la realización de mi tesis.

INDICE.

INTRODUCCION	5
Embriología de la uña	7
Anatomía de unidad ungueal	7
Lámina ungueal	8
Lecho ungueal	8
Hiponiquio	9
Matriz ungueal	9
Pliegues proximal y laterales	10
Cutícula	10
Vascularización ungueal	11
Aporte arterial	11
Drenaje venoso	11
Drenaje linfático	12
Inervación del aparato ungueal	12
Histología de la unidad ungueal	12
Composición química de la uña	13
Propiedades físicas de la uña	14
ONICOMICOSIS	
Definición	15
Epidemiología	15
ONICOMICOSIS CANDIDOSICA	
Antecedentes históricos	17
Etiología	17
Distribución y ecología	20
Patogenia	22
Factores predisponentes	22
Mecanismo de invasión	24
Sistemas de unión	27
Mecanismos de defensa	29

Clasificación clínica

<i>Onicomicosis subungueal distal y lateral</i>	32
<i>Onicomicosis blanca superficial</i>	33
<i>Onicomicosis blanca subungueal proximal</i>	34
<i>Onicomicosis Candidósica</i>	34
<i>Paroniquia crónica</i>	35
<i>Onicomicosis Distrófica Total</i>	36

DIAGNOSTICO MICOLOGICO

Examen microscópico directo	39
Cultivo	42

IDENTIFICACIÓN DE CANDIDA ALBICANS

Producción de clamidosporas	44
Filamentación en suero	47
Cardiselect	48

IDENTIFICACION DE OTRAS ESPECIES DE CANDIDA

Fermentación de carbohidratos o zimograma	51
Asimilación de carbohidratos o auxonograma	52
Resistencia a la cicloheximida	53
Reducción del cloruro de trifeniltetrazolio	53

Histopatología	55
Inmunohistoquímica	55
Citometría de flujo	56
Serología	56
Intradermoreacción	57

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DIFERENCIAL

Psoriasis	58
Liquen plano	59
Alopecia areata	61
Enfermedad de Darier	61

Epidermolisis bulosa	61
Pitiriasis rubra pilaris	61
Déficit nutricionales	62
Enfermedades sistémicas y discromias	63
Melanoma	65
Pigmentación ungueal por medicamentos	66
Traumatismos	66
Dermatitis por contacto	67
Paquioniquia	67
Paroniquia	68
Onicolisis	68
TRATAMIENTO	
Avulsión quirúrgica	70
Avulsión química	71
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	
Antimicóticos: generalidades	72
Polienos	73
Azoles	74
Morfolinas	74
Atilaminas	75
Hidroxipiridonas	75
TRATAMIENTO SISTÉMICO	
Griseofulvina	77
Ketoconazol	79
Itraconazol	81
Fluconazol	83
Resistencia de Candida a los azoles	85
Terbinafina	85
Inhibidores de la pared	87

Protocolo de estudio	
<i>Problema</i>	88
<i>Objetivo General</i>	88
<i>Objetivos específicos</i>	88
MATERIAL Y METODOS	
<i>Tipo de estudio</i>	89
<i>Población objetivo</i>	89
<i>Tamaño de la muestra</i>	89
<i>Criterios de inclusión</i>	89
<i>Criterios de exclusión</i>	89
<i>Criterios de eliminación</i>	89
<i>Metodología</i>	89
<i>Variables, forma de evaluación y clasificación</i>	91
<i>Clínicas</i>	91
<i>Micológicas</i>	91
ANALISIS ESTADISTICO	
Riesgo de la investigación	92
Recursos humanos.....	92
Recursos físicos	92
Financiamiento	92
RESULTADOS	93
CASOS	115
CONCLUSIONES	119
Anexos	121
BIBLIOGRAFIA	123

INTRODUCCIÓN

La onicomycosis es la principal causa de enfermedad ungueal, sin embargo no es la única, muchas enfermedades, traumatismos tanto físicos como químicos y algunos medicamentos, pueden alterar la estructura ungueal y simular una onicomycosis. Es por esto que el examen micológico, se sugiere antes de, iniciar tratamientos, que pueden resultar muy costosos o inaccesibles para muchos pacientes.

Dentro de los agentes causales de onicomycosis, las levaduras del género *Candida*, ocupan el segundo lugar en importancia por su frecuencia, afectan principalmente las uñas de las manos, pero también las uñas de los pies múltiples factores favorecen la invasión ungueal, entre estos la humedad, alteraciones previas en la uña, y enfermedades que cursan con trastornos de la circulación en las extremidades ó con inmunodepresión.

En el género *Candida*, la especie *albicans*, se menciona como el principal causa de onicomycosis, sin embargo existen diferentes estudios que identifican otras como *parapsilosis*, *guillemontii*, *tropicalis* y *kruseii*. Algunas de las causas importantes para hacer la determinación de la especie, es el conocer epidemiológicamente que está ocurriendo en los pacientes del Centro Dermatológico Pascua, con diagnóstico de onicomycosis candidósica, si existen diferencias en la forma de invasión ungueal según cada especie, o no hay diferencias, si al igual que con la especie *albicans* el sitio de afección más frecuente son las uñas de las manos, si la perionixis es la regla o bien puede simular afección dermatofítica

Contamos con un Laboratorio de Micología, en el que podemos determinar los agentes fúngicos causales en la mayoría de los casos, sin embargo la identificación de las especies de *Candida*, no se incluye dentro de las pruebas de rutina, por lo que no existe un estudio de este tipo previamente.

Nosotros identificaremos en primer lugar a la especie *albicans*, por medio de tres pruebas, dos consideradas como clásicas (producción de clamidosporas y de tubo germinativo) y una novedosa (Candiselect). Las otras especies se determinarán por pruebas de asimilación de carbohidratos (MAICROSCAN). Al final del estudio compararemos las características clínicas de la onicomycosis según la especie encontrada.

Al iniciar nuestra revisión, damos un repaso de la anatomía ungueal normal, para poder entender con mayor claridad la patología.

EMBRIOLOGIA DE LA UÑA.

La uña es un derivado ectodérmico, su formación se inicia durante la novena semana de la gestación con el llamado "campo ungueal", que está formado por un grupo de células epiteliales que se localizan en el surco posterior de la falange distal, lugar de donde emigran en dirección cefálica, dando lugar al lecho ungueal. Hacia la décima segunda semana de vida embrionaria, las células epiteliales se invaginan, formando el surco ungueal proximal y originando el primordio de la matriz ungueal. Dos semanas más tarde, se inicia el crecimiento de la lámina ungueal y a la décimo séptima semana, la uña cubre completamente el lecho ungueal. Prácticamente, en la vigésima semana, la uña y el dedo crecen de forma simultánea y al nacimiento la lámina ungueal se extiende cada vez más sobre el pliegue distal, el cual se vuelve cada vez menos prominente ¹

ANATOMIA DE LA UNIDAD UNGUEAL.

El aparato ungueal consta de los siguientes componentes:

- a)lámina ó placa ungueal, b)lecho ungueal, c)hiponiquio, d)matriz ungueal, e)pliegues proximal y laterales, f)cutícula.

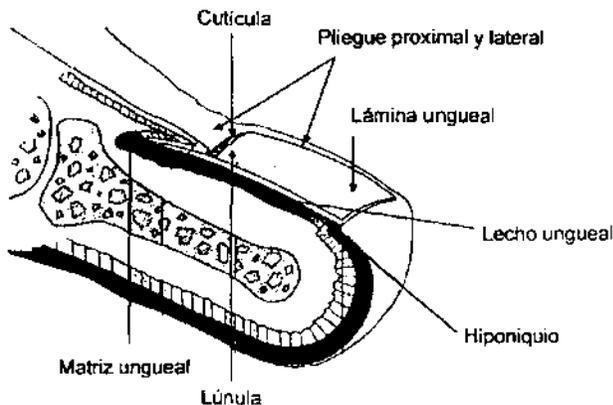


Figura 1 Componentes estructurales de la unidad ungueal
Fuente: Baran

Lámina ungueal.

Es el componente mayor de la unidad ungueal, corresponde a una estructura queratinizada que presenta crecimiento continuo durante la vida. Cuando está sana es translúcida, rectangular, convexa y dura, su grosor es variable de 0.3 a 0.65 milímetros.

Se localiza en la porción dorsal de la parte más distal del dedo, y se extiende hasta después de su borde libre. Está limitada por los bordes ungueales proximal y laterales.

En su parte proximal, presenta una zona blanca en forma de media luna, que corresponde a la lúnula que es la parte visible de la matriz ungueal, esta se continua con el lecho ungueal, que proporciona a la lámina ungueal un color rosado, en algunas uñas principalmente de las manos, se observa una línea blanca delgada, llamada banda "onico-corneal", la cuál marca el límite de adherencia de la placa al lecho ungueal, y constituye una barrera anatómica de protección al medio ambiente que cuando se altera, produce onicolisis.

La banda "onico-corneal", está separada del borde libre de la lámina ungueal por una banda de color rosado o banda "onico-dérmica".

En un corte transversal de la lámina ungueal se pueden identificar por microscopía óptica tres regiones: dorsal, intermedia y ventral, las dos primeras se originan en la matriz ungueal mientras que la tercera deriva del lecho ungueal.

Lecho ungueal.

Se extiende desde la lúnula, hasta el hiponiquio, lateralmente limitado por los bordes ungueales laterales, representa la llamada matriz ventral. Está constituido por un epitelio fino que carece de capa granulosa. La dermis es muy delgada y se adhiere firmemente al periostio subyacente, no presenta estructuras sebáceas ni foliculares. Presenta múltiples vasos pequeños orientados en sentido longitudinal. Debido a la posición especial de las papilas dérmicas presenta, interdigitaciones

con los surcos longitudinales de la superficie ventral de la placa ungueal suprayacente, estos aseguran firmemente la placa ungueal al lecho ungueal,

Hiponioquio.

Tejido situado por debajo de la uña, se inicia al terminar el lecho ungueal, marca el inicio de la epidermis normal con capa granulosa, 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 de la lámina, la banda onico-corneal que como ya mencionamos actúa como barrera anatómica. Es en este sitio donde se inicia la onicomycosis del tipo subungueal distal.³

Matriz ungueal.

Es el centro germinativo de la unidad ungueal. Sus células, pierden sus núcleos, muestran cornificación, se aplanan y emigran en dirección distal para generar la lámina ungueal. La matriz de la parte proximal de la uña, forma la superficie dorsal de la lámina ungueal, mientras que la porción distal forma la cara ventral. Cualquier defecto o daño en la matriz se refleja como onicodistrofia de la placa ungueal. Forma el piso del borde ungueal proximal, es de límites laterales poco definidos y distalmente termina en la lúnula. Se divide en tres partes: dorsal, intermedia y ventral.¹

La porción intermedia (distal ó germinal) presenta un epitelio estratificado muy grueso, sin capa granulosa y en el cual las papilas descienden formando un ángulo ligeramente oblicuo característico. La zona queratógena de la matriz histológicamente corresponde a una región eosinofílica, con células fragmentadas y núcleos condensados. En esta área los fragmentos nucleares son destruidos por enzimas RNA y DNA. Cuando estos fragmentos nucleares persisten en la placa ungueal, se forman manchas blancas (leuconiquia), que por lo general desaparecen antes de alcanzar el borde libre ungueal; y con las que se debe hacer diagnóstico diferencial con la onicomycosis de tipo blanca superficial. La

matriz ungueal presenta melanocitos que se encuentran en estado inactivo, sin embargo mediante ciertas condiciones fisiológicas ó patológicas, pueden producir melanina y dar origen a bandas longitudinales de color café denominadas "melanoniquias." Se observan con mayor frecuencia en pacientes de piel morena o negra. También se encuentran células de Langerhans y de Merckel. Por microscopía electrónica se observa en las células de la matriz una mayor cantidad de RNA en comparación con las cutáneas, así como una acumulación de microfibrillas citoplasmáticas, que se disponen aleatoriamente y al llegar a la zona de transición, se alinean en el eje de crecimiento de la lámina. Por inmunohistoquímica, se ha encontrado en la capa basal de la matriz intermedia queratinas de tipo 5,10 y 11. La involucrina, proteína necesaria para la queratinización se encuentra en forma abundante en los dos tercios superiores de la matriz y los fibroblastos dérmicos presentan una fuerte positividad para la vimentina.⁴

Pliegues proximales y laterales.

El pliegue proximal es una invaginación cuneiforme, que cubre aproximadamente una cuarta parte de la uña, se forma a partir del dorso de la porción distal del dedo. La uña surge subyacente a este pliegue que forma la continuación de la epidermis y dermis de la piel del dorso del dedo. En su superficie dorsal presenta únicamente glándulas sudoríferas mientras que la superficie ventral adherida firmemente a la uña, tiene un epitelio delgado que se denomina "eponiquio" el cuál forma el techo del surco ungueal proximal, y no presenta apéndices. Los pliegues laterales cubren un pequeño espacio a ambos lados de la lámina ungueal.

Cutícula.

La cutícula, es la parte del borde proximal que crece sobre la superficie dorsal de la lámina ungueal, esta formada por estrato córneo y se adhiere firmemente a la uña de manera que impide la entrada de material extraño al espacio entre la placa ungueal y el pliegue proximal. Cuando se daña puede dar por resultado paroniquia lo que facilita las infecciones ungueales micóticas y/o bacterianas.¹⁻⁴

VASCULARIZACION UNGUEAL.

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 extienden ramás que se distribuyen hacia las falanges. Finalmente, cuatro arterias aportan sangre a cada dedo, dos a cada lado. Se produce una red anastomótica muy densa hacia la región más distal del dedo, que es finalmente la encargada de la nutrición ungueal. En el pie, el sistema arterial adopta un modelo similar.

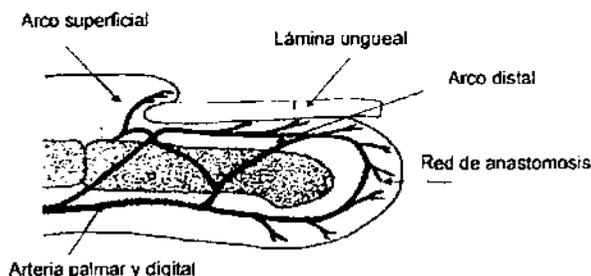


Figura 2 Vascularización de la uña
Fuente Baran

Drenaje venoso.

El drenaje venoso, consiste en un sistema superficial y otro profundo, este último es paralelo al sistema arterial, mientras que el superficial se compone de las venas digitales dorsal y palmar. Existe una red rica en anastomosis arteriovenosas, las cuales son reguladas por cuerpos glómicos que existen en toda la unidad ungueal excepto en el borde proximal ungueal, a estos se les atribuye la regulación térmica a bajas temperaturas. Se encuentran en numero variable desde 93 hasta 500 por centímetro cuadrado, son unidades capsulares de 300 micras de longitud formadas por un vaso tortuoso que une una arteria, una vénula y una terminación nerviosa, en el interior de su cápsula existen numerosas fibras musculares colinérgicas.

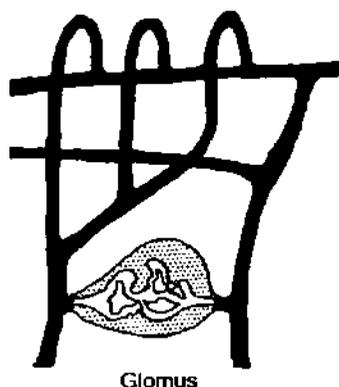


Figura 3 Cuerpo glómico

Fuente: Baran

Drenaje linfático.

Los vasos linfáticos son numerosos principalmente en el lecho ungueal, la red linfática superficial se une a los troncos profundos mediante ramas anastomóticas y alcanza la circulación central.¹⁻²

INERVACIÓN DEL APARATO UNGUEAL.

El dedo y la unidad ungueal tienen un abundante componente neural, crucial para la sensibilidad táctil del dedo. La unidad ungueal está inervada por el nervio digital lateral a ambos lados del dedo, más sus ramas dorsal y ventral con arcadas distribuidas de una manera proximal y distal. La distribución neural en el dedo es paralela a la vía vascular y varía de un individuo a otro.¹⁻²

HISTOLOGÍA DE LA UNIDAD UNGUEAL.

Histológicamente, por microscopía de luz, la uña presenta tres capas. La superior denominada capa ungueal externa o uña dorsal, esta formada por células aplanadas, densas y alargadas. La interna o uña intermedia, tiene un mayor grosor y esta formada por células cuboidales. Finalmente la última capa ó uña palmar también llamada "queratina hiponiquial," consta de células poliédricas

dispuestas de modo más laxo e irregular que las células anucleadas de la placa ungueal, se adhiere firmemente a la parte libre de la uña en su cara profunda y es resultado de la proliferación del hiponiquio.⁵

COMPOSICION QUIMICA DE LA UÑA.

La placa ungueal esta constituida principalmente por proteínas, agua, minerales y otros elementos.

Proteínas. Existen dos tipos:

- Proteína fibrilar alfa, de bajo contenido de azufre que forma filamentos de 10mm. Se conocen como queratinas blandas y se han identificado como queratinas epiteliales 5,6,14,16 y 17. Su porcentaje es del 10 al 20%.
- Proteína globular de la matriz, de alto contenido de azufre, forma una matriz amorfa donde se encuentran las queratinas blandas, también se conocen como queratinas duras y se han identificado como ácidas tipo 1-4 y bases Hb tipo 1-4 Su concentración va del 80 al 90%.

Agua: en condiciones normales el contenido de agua en la placa ungueal es del 18%, esta cifra es variable debido a la gran porosidad de la lámina ungueal. Concentraciones menores del 18% producen uñas quebradizas, mientras que cuando el agua rebasa el 30% la uña se vuelve opaca y blanda.

Lípidos. Constituyen menos del 5% el principal es el colesterol.

Minerales, principalmente calcio y azufre.

Calcio, en un porcentaje del 0.1 al 0.2%: se encuentra como fosfato de calcio, en cristales de hidroxiapatita e intracelular unido a fosfolípidos. Azufre, se le atribuye la dureza de la lámina ungueal, se encuentra principalmente formando la matriz interfilamentosa. Otros: hierro, zinc, cobre y magnesio²⁻⁴

PROPIEDADES FISICAS.

Como estructura funcional y dinámica la uña tiene las siguientes propiedades físicas:

- Resistencia, dada por las queratinas duras.
- Flexibilidad, depende de su contenido de agua.
- Permeabilidad, permite la pérdida transepidérmica de agua y la absorción de algunos medicamentos.

Crecimiento: Es variable de persona a persona, la tasa de crecimiento ungueal varía entre 1.9 y 4.4%. En las manos las uñas crecen aproximadamente 3 mm por mes mientras que las uñas de los pies es más lento de 1 mm/mes. El recambio total de la lámina ungueal es de 5 a 6 meses en las manos y de hasta 12 a 18 meses en los pies. Otros factores que disminuyen el crecimiento ungueal, son las enfermedades graves concomitantes, desnutrición y edad avanzada. Se aumenta durante el embarazo y es mayor durante el día que en la noche.

El aparato ungueal, nos ayuda a realizar las siguientes funciones:

Protege la falange distal, permite mayor sensibilidad y destreza manual para tomar objetos pequeños, como estructura de defensa, para rascado y de apariencia estética. ²⁻³⁻⁴

ONICOMICOSIS.

DEFINICIÓN

El término onicomycosis deriva del griego "onyx " que significa uña y "mykes" hongo.

Como onicomycosis en general definimos la infección ungueal causada por hongos dermatofitos, levaduras y no dermatofitos (mohos).⁶

En el caso de Onicomycosis por *Candida*, es una micosis superficial que puede ser primaria o secundaria y cuando el causal es un dermatofito se le denomina también tinea unguium ó tiña de las uñas.

Epidemiología

Aproximadamente el 50% de las enfermedades de las uñas son causadas por hongos. Zaías publica que aproximadamente un 20% de la población en edades entre 40 y 60 años presentan este problema.⁷ La onicomycosis, tiene una distribución mundial, con diferencias regionales en cuanto a su incidencia. En el Reino Unido, la prevalencia de onicomycosis es del 2.7%¹⁰ y en países como Arabia Saudita, India y Tailandia, la afección de las uñas de los pies por levaduras del género *Candida*, va del 11 al 25%, ellos lo relacionan con el hábito religioso musulmán de lavarse continuamente los pies, así como condiciones climáticas calurosas.¹¹

Sin embargo, los dermatofitos sin duda ocupan el primer lugar como patógenos en la onicomycosis hasta en un 60 a 70%, principalmente *Trichophyton rubrum* al cuál le siguen en frecuencia: *Trichophyton melagrophytes var interdigitale*, *T tonsurans* y *Epidermophyton floccosum*.¹²

En 1996, Reynoso S, en una revisión de 9 años (1980-1989), del archivo del laboratorio de micología del Centro Dermatológico Pascua, reporta 364 casos de

tíña de las uñas, encontrándose como agentes causales al *Trichopyton rubrum* en un 83.5%, *T. tonsurans* 4.9%, *T. mentagrophytes* 3.6%, *M. canis* 2.5% *E. Floccosum* 1.3%. La asociación *Candida albicans* con *T. Rubrum* 3.6%.¹³

En 1997, en el mismo laboratorio, la Dra Padilla publica que de 1955 a 1996, se diagnosticaron 20,544 micosis, donde la candidosis en general ocupó el 12.05%, con 2476 pacientes.¹⁴

Otros autores, publican que las levaduras son causales del 35% de las onicomicosis; aislándose hasta en un 70% la *Candida albicans*, seguida en frecuencia de *Candida parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis* y *C kruseii*.¹²

Para Summerbell y sus colaboradores, el papel de las levaduras como patógenos en onicomicosis se ha sobrestimado¹⁰. Hazen reporta levaduras como *Candida utilis* y *C. lipolitica* consideradas como contaminantes de uso industrial, agentes causales de onicomicosis, fungemia y enfermedad sistémica en pacientes con inmunodepresión¹⁵

Feverman y cols en 120 pacientes con psoriasis ungueal, aíslan *Candida albicans* en el 15% de los casos.¹⁶ En México, Arenas y cols, en diferentes estudios encuentran onicomicosis candidósica en pacientes con diabetes mellitus tipo II en un 33%¹⁷, en pacientes con psoriasis ungueal reporta onicomicosis por levaduras en un 12%¹⁸ y en onicomicosis mixtas encuentran en el 80% de los casos alguna de las especies de *Candida* asociada a *Trichophyton rubrum*.¹⁹

ONICOMICOSIS CANDIDOSICA.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Hipócrates en los años 460 A.C. describió la candidiasis oral en recién nacidos. Langenbeck demostró la levadura en el año de 1839 y en 1843 Gruby y Robin describen las características del hongo al que denominan "*Oidium albicans*".

Las primeras descripciones de onicomicosis candidósica fueron hechas por Dubendorfer en 1904 y Forbes en Inglaterra describe el caso de una niña con afección a nivel de la lengua y las uñas en el año de 1909.

Es Berkhout en 1923, quién transfiere las especies al género *Candida* y en 1954 en el Octavo Congreso de Botánica se acepto oficialmente el género *Candida*²⁰

ETIOLOGIA.

Los hongos del género *Candida* son levaduras redondas u ovales de de 3-7 micras de diámetro, que se reproducen por blastoconidios, formanseudomicelio y tienen capacidades fermentativas. Esta característica hace que se distingan las diferentes especies. *Candida albicans*, además forma un micelio verdadero y clamidioconidios. Ninguna de las especies produce pigmento carotenoide, ni asimilan el inositol y todas carecen de cápsula.

Candida comparte las siguientes características de los hongos verdaderos:

- 1.-Heterotrófica, ya que se alimenta de materia orgánica preformada que utiliza como fuente de energía y de carbono.
- 2.-Eucariota, con núcleo diferenciado con membrana bien organizada.
- 3.-Pared celular formada por quitina, esta pared es rígida, por lo que no pueden fagocitar alimentos sino que absorben nutrientes simples y solubles que obtiene al desintegrar polímeros mediante enzimas extracelulares.
- 4.-La estructura fúngica consta de un complejo llamado talo o micelio, que puede

estár constituido por estructuras unicelulares o levaduras (*blastomyces*) o por múltiples filamentos o hifas (*hyphomycetes*) o por pseudohifas (conidios en gemación que no se separan de la célula madre).

La capacidad de *Candida* para existir en forma de hifa y de levadura se conoce como dimorfismo. Se relaciona a la fase saprofítica con su forma levaduriforme y la fase micelial con la forma parasitaria.²¹

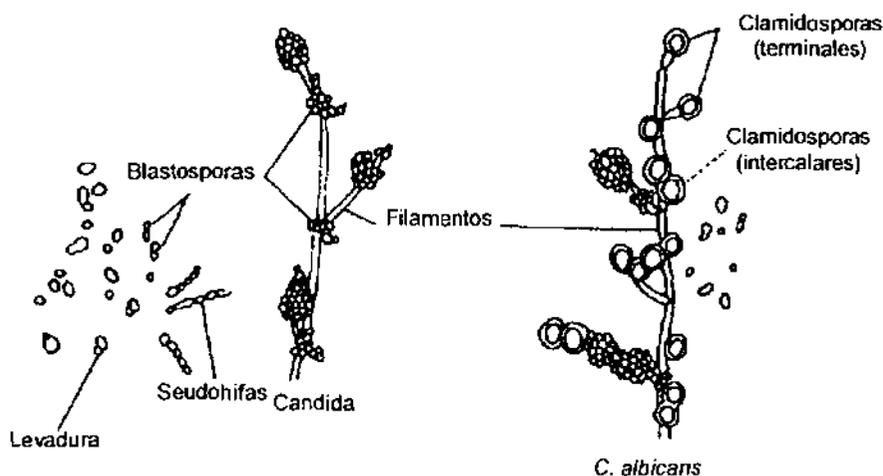


Figura 4 Fase levaduriforme y fase micelial de *Candida*

Fuente Arenas Micología Médica.

Estructura microscópica.

En su forma filamentosa o de hifa, consiste en un tubo formado por una pared celular rígida, en el que fluye el citoplasma. Su diámetro varía de 1-30 μm , termina en punta, misma que constituye la zona de extensión y representa la región de crecimiento. La forma de levadura corresponde a un organismo unicelular oval de 2-6 μm de diámetro. Ambas formas contienen núcleos de doble pared y nucleolo además de organelos como mitocondrias, retículo endoplásmico, vacuolas ribosomas 80S y aparato de Golgi relacionado con la producción de vesículas secretoras, cuerpos lipídicos, inclusiones cristalinas (ergosterol) y microcuerpos también puede haber microtúbulos y glucógeno. Las paredes fúngicas están formadas por varias capas: polisacáridos con glucanos (polímeros de glucosa), mananas (polímeros de manosa) y polímeros de glucosamina; proteínas, lípidos (ergosterol principalmente) y el componente fibrilar o quitina.²¹

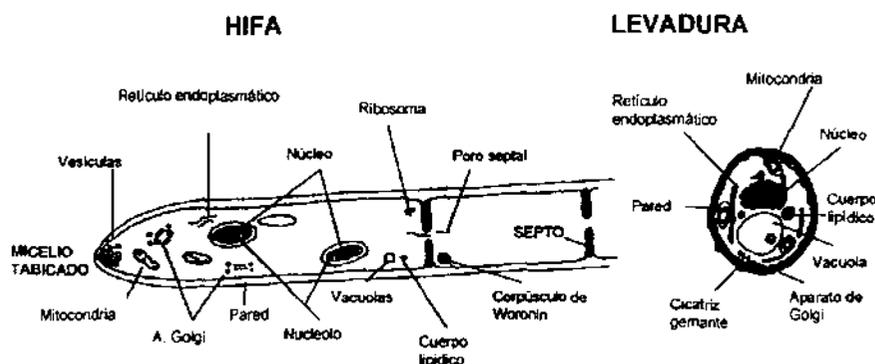


Figura 5 Esquema estructural del los hongos.

Fuente Arenas Micología Médica

CLASIFICACION MICOLOGICA.

La taxonomía de los hongos se basa en criterios morfológicos, características de las estructuras de reproducción sexuada y en el caso de *Candida*, de las propiedades bioquímicas y fisiológicas.

Candida, pertenece al reino de los *Eumycota* (hongos verdaderos con pared), a la división de hongos superiores (presentan filamentos tabicados y multiplicación asexual por esporas externas o conidios), clase *Deuteromycotina* y subclase *Blastomycetes* (levaduras que causan enfermedad en el ser humano o que viven como saprófitos en el organismo).

CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA.

Reino: *Eumycota*.
División: Hongos superiores.
Clase: *Deuteromycotina*.
Subclase: *Blastomycetes*.
Orden: *Criptococal*.
Familia: *Criptococeae*
Género: *Candida*.

Especie: *albicans, tropicalis, stellatoidea, krusei, parapsilosis, glabrata, pseudotropicalis, guilliermondii, famata, lusitanie, kefy, zeylanoides*, (existen más de 80 especies identificadas)²¹

DISTRIBUCION Y ECOLOGÍA.

Tiene distribución mundial, es más frecuente en la población adulta, con predominio de las mujeres en una relación de 3:2 y afecta las uñas de las manos aproximadamente en el 70% de los casos.

Se encuentran formando parte de la flora normal en la boca, tracto gastrointestinal y vagina. Hasta en el 40% de los individuos sanos se pueden obtener cultivos positivos; de estos en el 20% se aísla *Candida albicans*. Sin embargo en piel sana *Candida albicans* se considera patógena.²¹

A continuación se enlistan las principales especies del género *Candida* y su localización como flora no patógena:

Son saprófitos facultativos en piel:

Candida guilliermondii, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. pseudotropicalis*.

Son saprófitos mucosales:

En boca; *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.

En mucosa anorectal: *Candida albicans*, *C. tropicalis*.

En vagina: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*.

En conducto auditivo externo: *Candida robusta*, *C. rhagii*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*.⁸

Tabla 1: Relación entre la especie de *Candida* y localización específica

Especie	Piel	Boca	Vagina	Anorectal	Conducto auditivo externo
<i>C. albicans</i>		+	+	+	
<i>C. parapsilosis</i>	+		+		+
<i>C. tropicalis</i>		+	+	+	
<i>C. guilliermondii</i>	+				+
<i>C. pseudotropicalis</i>	+				
<i>C. krusei</i>	+	+			
<i>C. stellatoidea</i>					

Fuente: Modificada Rippon Micología Médica

PATOGENIA

El mecanismo de infección en las uñas, frecuentemente ocurre por autoinoculación de la levadura desde la boca o el tracto gastrointestinal, inicialmente se afectan los tejidos periungueales y en forma secundaria penetra la queratina de la lámina ungueal, la gravedad de la infección, depende tanto de las alteraciones primarias del huésped como de la virulencia del hongo.^{21,22,23}

FACTORES PREDISPONENTES EN EL HUESPED

Incluyen todos los que facilitan la invasión por *Candida*, a continuación enunciamos los más importantes.

Los factores mecánicos La manicura, aplicación de sustancias químicas, metales o piedras que se utilizan para "embellecer" las uñas y que producen una destrucción continua tanto de la cutícula como de la banda onicodérmica que son parte de las barreras de defensa de la unidad ungueal. El uso de calzado inadecuado de material sintético que favorece la humedad y el calor. Zapatos apretados y/o puntiagudos que traumatizan continuamente las uñas del 1er y 5º orjejos.

Los factores ocupacionales donde el factor común es el contacto por tiempo prolongado con agua y substancias que contienen azúcares que ablandan la lámina ungueal y condicionan el medio para la parasitación. Entre estos podemos mencionar a las amás de casa, camareras, lavadores de platos, panaderos, cocineros, vendedores de frutas, etc.

Los factores locales como hiperhidrosis y onicopatías previas (psoriasis o liquen plano), donde ya existe una alteración previa de la lámina ungueal lo cuál facilita la invasión.¹⁹

Estados fisiológicos, como el embarazo, la senectud, la infancia, donde la invasión se debe más a un sistema de defensa inmunitario debilitado.²²

Enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, enfermedad de Addison, desnutrición o síndrome de mala absorción, discrasias sanguíneas o tumores malignos, en general todas las enfermedades que de forma primaria o secundaria se relacionan con una respuesta inmunológica débil, en pacientes con neutropenia duradera se presentan cuadros de candidosis sistémica. Los casos de la candidosis mucocutánea crónica en la cual la paroniquia persistente es una de sus manifestaciones y que se relaciona en forma directa con deficiencia de las células T.

Factores iatrogénicos en donde incluimos tratamientos prolongados con corticoesteroides que afectan la función de citoquinas, polimorfonucleares, macrófagos y de las células T. Quimioterapias por disminución de la quimiotaxis de linfocitos y alteración de los polimorfonucleares. Antibióticos que causan una alteración de la flora bacteriana normal con la consiguiente proliferación de *Candida*.^{19,20,21,22.}

Tabla 2: Factores Favorecedores en el huesped

1 Mecánicos Manicura Oclusión Sustancias químicas Calzado inadecuado	4 Estados fisiológicos Infancia Senectud Embarazo
2. Ocupacionales Humedad Calor	5 Enfermedades metabólicas Diabetes mellitus Obesidad Hiperuricemia Síndrome de Cushing Acrodermatitis enteropática Déficit de hierro Poliendocrinopatía
3 Locales Hiperhidrosis Onicopatía previa	6 Enfermedades debilitantes Neoplasias Infecciosas Inanición Síndrome de deficiencia inmunitaria
	7 Iatrogénicos Antibióticos Corticosteroides Inmunosupresores Agentes citotóxicos

Fuente: Modificado Puig Sanz Onicomycosis

MECANISMO DE INVASIÓN.

En el ser humano, existe una resistencia o inmunidad natural contra *Candida*.

En ella intervienen la presencia de otras levaduras y bacterias que forman parte de la flora normal y que compiten con *Candida* en la colonización de los epitelios factores séricos como la transferrina y el factor de aglutinación que in vitro tienen propiedades anticandidales.²⁴ A nivel cutáneo, la piel integra constituye una barrera tanto física como química (propiedades antifúngicas del sebo) para la invasión por *Candida*.

Cuando hay modificaciones de estos factores de resistencia natural, se favorece el medio para que *Candida* cambie su estado saprofítico de levadura al patógeno o micelial, con la expresión de tubo germinativo. A esta estructura, se le atribuye una propiedad de atracción especial por las superficies sólidas como son los epitelios llamada "tigmotropismo" que le permite mantenerse en contacto el tiempo

suficiente para iniciar la expresión de moléculas de superficie con capacidad de adhesión que van actuar por diferentes mecanismos con receptores del huésped.

Expresión de moléculas de la superficie.

Entre los componentes de la superficie celular de la *Candida albicans*, se han descrito diferentes moléculas a las cuales se les atribuye la capacidad de adhesión.²⁵

Entre estas se destaca las denominadas mananas o complejo de mananaproteínas y las quitinas.

Las primeras constituyen el mayor componente de la membrana celular.³² Diferentes estudios han demostrado que al bloquear la expresión de las mananas la adhesión de *C. albicans* al epitelio disminuye, en primer lugar, la suplementación en la adhesión con mezclas de manosa (sobre levaduras pre-tratadas) específicamente con lecitina Con-A, así como la exposición de *C. albicans* a agentes antifúngicos que inhiben la síntesis de mananoproteínas y de forma similar al tratar cepas aisladas de *C. albicans* con mananosidasas, se disminuye su capacidad de adhesión al epitelio.²⁵

Quitinas.

También se encuentran sobre la superficie celular, pero en cantidades menores que las mananas. Interviene en la formación y localización del micelio, son macromoléculas compuestas de unidades repetidas de polisacáridos (NAGA) polimerizados por la enzima quitin sintetasa.^{23,24}

Por estudios de inmunohistoquímica, se han encontrado en la superficie de la levadura diferentes fosfolipasas y enzimas hidrolíticas, de gran importancia durante el fenómeno de invasión.

A nivel intracelular, Moudni y cols, aislaron una peptidasa la cual demostraron interviene en forma específica con el sustrato fluorogénico L-arginina-7 amino-4-

metil-cumarina (L-Arg-ACM); la cual interviene en la patogénesis de la vulvovaginitis candidósica su actividad óptima es a un pH de 7.2.

Interacción con el receptor específico de adhesión.

La unión entre *Candida* y el huésped tiene como características ser específica reversible, saturable y tiempo-dependiente. Los componentes epiteliales y séricos en que se ha comprobado la unión de *Candida albicans* incluyen: albúmina fibronectina, laminina, complemento, fibrinogeno y fibrina.

Fibronectina.

Es mediada por una glicoproteína fúngica de 60 kDa, que representa un antígeno homólogo a las integrinas alfa 5 y beta 1 y que reconoce una secuencia RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) en la molécula de fibronectina.

Laminina.

La unión es mediada por una mananoproteína fúngica de 60-68 kDa por la que tiene una alta afinidad, este tipo de unión también se ha sugerido al colágeno.

Fibrinógeno.

Es un componente esencialmente implicado en el proceso de inflamación y reparación de heridas, tiene la propiedad de formar fibrina insoluble que le permite adherirse a diferentes superficies e interactuar con diferentes microorganismos. Su molécula esta formada por 3 tipos de cadenas polipeptídicas alfa, beta y gamma las cuales forman una estructura que presenta tres dominios: el central ó fracción E y 2 terminales fracciones F y D. La unión de *Candida* se establece por mananoproteinas de 60-68 kDa que se adhieren a la fracción D de las cadenas beta y gamma del fibrinógeno (misma que se une también con laminina y complemento, lo que sugiere una múltiple función de adherencia de *Candida* MFA-C).

Sistemás de unión entre el huésped y Candida.

Sistema No I

Involucra receptores glucósidos de superficie con terminal flucosil o N-acetil glucosamina (NAGA), se encuentran en los epitelios de la boca y vagina, estas adhesinas denominadas "lecitina-Like", son específicas de cepas patógenas de *Candida* que tienen la capacidad para reconocer estos azúcares.

Sistema No II.

Adhesión al endotelio vascular, esta es promovida por mananoproteínas que se parecen a los receptores de complemento en células de mamíferos, reconocen los productos de conversión de la fracción C₃ del complemento (ligandos) C₃bi (CR₃) ó C₃d (CR₂). Estos receptores estimulan la fagocitosis y adhesión de neutrófilos (CR₃) así como ciertos factores de crecimiento (CR₂) en las células de los mamíferos.

El receptor CR₃ like de *Candida* tiene un comportamiento parecido, el componente proteico de este receptor, reconoce ligandos que tienen una secuencia de aminoácidos de arginina, glicina y ácido aspártico (RGD) encontradas en el fibrinogeno, fibronectina y el C₃bi.

Sistema No III

Se basa en la observación de que ciertas especies de *Candida* que carecen del epitope o fracción 6, tienen una disminución en la capacidad de adhesión a la superficie de epitelio escamoso. Este sistema difiere de los anteriores en que es un oligosacárido de la superficie de *Candida* el que interviene en el reconocimiento y no una proteína o mananoproteína. Su receptor en el huésped se desconoce.

Sistema No IV.

Se basa en la observación de que extractos de quitina de *Candida albicans* inhiben la unión de el hongo a las células epiteliales.^{24,25}

Tabla 3.

Sistema de adhesina	Ejemplo de receptor
Quitina	Células epiteliales, mucosa gastrointestinal
Mananas / complejo manoproteínas	Células epiteliales
Lípidos	Células epiteliales
Proteínas	Albumina, colágeno, fibrinógeno, fibronectina y laminina

Fuente: J. Med. Vet. Mycol. 1992; 30 (suppl 1): 95-122

Después de la unión a los receptores del huésped, *Candida* necesita secretar enzimas para poder penetrar en los tejidos.²⁶

La enzima aspartil-proteínasa (SAP), le confiere una actividad proteolítica. Esta enzima ha sido purificada y obtenida de cultivos de *Candida albicans* tiene una gran especificidad por diferentes sustratos que incluyen las queratinas epiteliales colágeno dérmico, albumina, hemoglobina y proteínas de la matriz extracelular es activa en un pH de 2.5 a 7.0

El SAP es expresado por la levadura una vez que esta se une al epitelio, por técnicas de inmunofluorescencia, se ha demostrado la presencia de el Ag-SAP en pacientes con candidosis diseminadas, también ha sido detectado en macrófagos después de la fagocitosis de elementos fúngicos.²⁶

El SAP ó proteína ácida ha sido considerada como una candidotoxina, es responsable del eritema y otros efectos dérmicos en el cuerpo.^{21,26,27}

Mecanismos de la defensa del huésped.

Ya se menciona que existe una inmunidad natural contra *Candida*, sin embargo si la levadura logra penetrar a un epitelio queratinizado, a nivel epidermis ocurre un aumento del recambio celular epidérmico produciéndose hiperqueratosis y acantosis. Este aumento en la proliferación celular es proporcional al grado de penetración del hongo.

En segundo lugar se ha comprobado que los queratinocitos son capaces de fagocitar las células de *Candida albicans*. Finalmente, las células de Langerhans promueven la respuesta mediada por linfocitos T.

Cuando la levadura a penetrado a los epitelios, el principal papel en el mecanismo de defensa contra *Candida* lo juegan las células del sistema fagocítico: polimorfonucleares (PMN) y macrófagos.

Los PMN son las primeras células que llegan a combatir, a las pocas horas. El reconocimiento de las células fúngicas se facilita por mecanismos de opsonización con participación de Inmunoglobulinas Fc y receptores de complemento. Los PMN son muy eficientes en fagocitar las células fúngicas y de producir lactoferrina y intermediarios de oxígeno. El estallamiento oxidativo y las numerosas enzimas contenidas en los granulos de los PMN también son responsables de la muerte de las células fúngicas opsonizadas, más aún la muerte de los PMN en el área de inflamación es seguida de la liberación de una proteína fungistática-PMN de 30 kDa.

Los macrófagos llegan al área de inflamación de forma secundaria, su adhesión a la célula fúngica puede estar mediada por un receptor de membrana para manosa. La actividad fungicida de los macrófagos se relaciona principalmente con la producción de monóxido de nitrógeno. La migración los fagocitos, activación de su metabolismo y el estallamiento oxidativo, aumentan la expresión de receptores de membrana (FcRs, CRs) promoviendo la secreción de citoquinas, particularmente

de interferones y factor de necrosis tumoral, otras citoquinas involucradas son IL2, IL8, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).

Inmunidad celular.

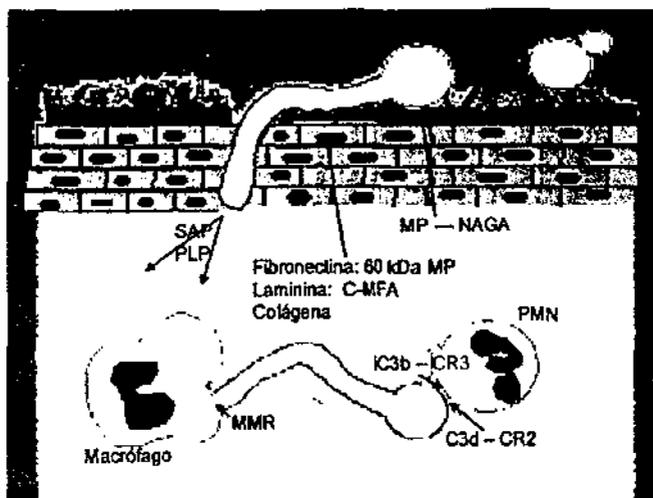
La secreción de citoquinas, depende en gran parte del reconocimiento del antígeno específico por los linfocitos T. Se describen dos tipos de células T CD₄+ cooperadoras (Th₁ y Th₂) que muestran un papel antagónico. Th₁ asociados con la producción de interleucina-2 e interferon gamma (IFN-g) que tienen una función protectora evitando la diseminación del hongo y Th₂ con interleucinas 4 y 10 que son perjudiciales para el huésped.

Por otro lado la *Candida albicans*, es capaz de activar la vía alterna del complemento y generar C5a en el estrato córneo, este se difunde hacia la dermis e induce una migración dirigida de neutrófilos, por debajo del estrato córneo, los cuales, forman pústulas subcorneales que están relacionadas con la infección dérmica por *C. albicans*. Este tipo de pústulas se manifiestan sin intervención de la inmunidad específica; sin embargo, en la mayoría de los pacientes se observa una respuesta de hipersensibilidad retardada a *C. albicans*^{28, 29}

A partir de infecciones experimentales y observaciones clínicas en pacientes, se han determinado al menos tres componentes que evitan la invasión por *Candida* estos son:

- 1.-Un sistema de defensa celular intacto.
- 2.-Factores opsonícos en suero.
- 3.-Capacidad candidósica de los leucocitos polimorfonucleares.

Figura. 6 Fisiopatología de candidiasis.



MP = Mananas
NAGA = N acetilglucosamina
C-MFA = Múltiple función de adherencia de *Candida*.
SAP = Aspartil - proteinasa
PLP = Fosfolipasa - P
PMN = Polimorfo nuclear
CR = Receptor de complemento
MMR = Receptor de membrana de manosa

Modificado de: Rev Iberoam Micol 1997; 14:6-13

CLASIFICACION CLINICA.

La clasificación clínica de onicomycosis fue descrita por Zaias en 1972, se basa en el sitio donde inicia la invasión fúngica este puede ser proximal, distal o superficial³⁰ De acuerdo a esto tenemos las siguientes variedades clínicas:

1. Onicomycosis distal y lateral
2. Onicomycosis blanca superficial
3. Onicomycosis subungueal proximal
4. Paroniquia micótica crónica
5. Onicomycosis distrófica total

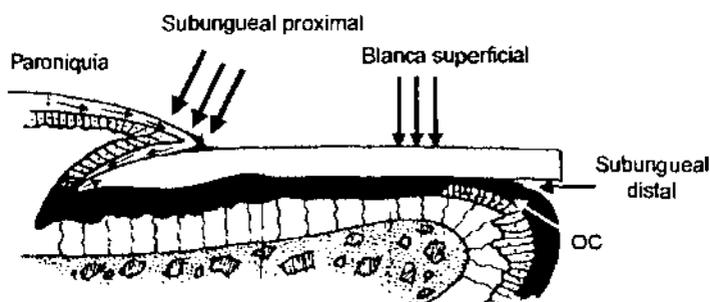


Figura 7 Sitios de entrada del hongo a la uña

ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL Y LATERAL.

Representa la forma más frecuente de infección por dermatofitos, sin embargo también puede presentarse en infecciones por levaduras como *Candida albicans* y *C. parapsilosis*. Hongos no dermatofitos como *Scytalidium hyalinum*, *Fusarium sp* *Scopulariopsis brevicaulis* y *Corynebacterias*.

El hongo invade la uña por la cara interna del borde libre de la lámina ungueal y el hiponiquio. En las primeras fases de la invasión no existen cambios, pero paulatinamente se desarrolla una hiperqueratosis subungueal reactiva, que constituye el primer signo clínico de onicomycosis, aunque no es patognomónico.



Foto 1 Invasión subungueal distal y lateral

ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL

También llamada leuconiquia micótica, es una forma de infección secundaria a dermatofitos, especialmente *Trichopyton mentagrophytes var. Interdigitale*.

Representa el 2% de las onicomycosis y se caracteriza por que invade solo la superficie de la lámina ungueal. Clínicamente se observa en forma de puntos irregulares de color blanco, los cuales pueden confluir formando grandes placas.³¹



Foto 2 Invasión blanca superficial

ONICOMICOSIS BLANCA SUBUNGUEAL PROXIMAL.

La forma de invasión, en este caso se inicia en el pliegue proximal (periniquio), el estrato córneo es el sitio primario de la invasión, después se extiende por debajo de la superficie de la lámina ungueal. Consiste en áreas blancas subungueales inicialmente confinadas a la lúnula, su crecimiento es hacia el borde distal y en etapas avanzadas pueden llegar a involucrar toda la uña.

Corresponde a la forma clásica de invasión por *Candida*. Cuando es blanca y ocasionada por *Trichophyton rubrum*, se considera un marcador cutáneo de inmunodeficiencia.³²⁻³³



Foto 3 invasión del pliegue proximal y la lúnula

Cortesía Dra. Padilla

ONICOMICOSIS CANDIDÓSICA.

La clasificación clásica de Zaïas incluye en este grupo exclusivamente la afección ungueal que aparece en la candidosis mucocutánea crónica, sin embargo existen otros tipos de afección ungueal por *Candida*. A continuación se describen tres formas de invasión del aparato ungueal producidas por *Candida albicans* descritos por Maestre y Almagro en 1991.

Paroniquia candidósica.

Se define a la infección subaguda o crónica de los pliegues ungueales proximal y laterales. Es la infección micótica más frecuente en las manos y afecta principalmente al sexo femenino. La invasión se inicia por destrucción de la barrera sobre los bordes ungueales, que se separan de la lámina ungueal creándose un espacio que constituye un medio muy adecuado para el crecimiento de múltiples microorganismos, cuyos productos metabólicos asociados a la acción de agentes irritantes, aumentan la ruptura de dicha barrera e inician la inflamación siendo ésta aprovechada por *Candida* para inducir la infección.

Clínicamente se caracteriza por edema, enrojecimiento, dolor del tejido periungueal y destrucción parcial o total de la cutícula. Produce alteraciones de la lámina ungueal, con crecimiento de uñas distróficas y cambios en la coloración.³⁴



Foto 4 Invasión de los bordes laterales

Candidiasis mucocutánea crónica.

Es una entidad rara que se caracteriza por la presencia de infecciones crónicas persistentes en la piel, las mucosas y las uñas, ocasionadas principalmente por *Candida albicans*, con marcada resistencia a la terapéutica convencional constituye un grupo de cuadros aún no muy bien definidos en los que se observan diferentes trastornos de la respuesta inmunitaria frente a *Candida* inmunodeficiencias celulares primarias, endocrinopatías, defectos del metabolismo férrico o herencia mendeliana de carácter autosómico dominante recesivo. Por lo general se inicia en la infancia, aunque existen formas de aparición tardía que pueden asociarse a timoma.

La participación del aparato ungueal consiste en una paroniquia crónica, con importante invasión de la lámina ungueal que evoluciona a onicodistrofia.

Onixis candidósica.

La invasión primaria de la lámina ungueal por *Candida* es muy inusual. Sin embargo es posible la infección exclusiva de la lámina no asociada a paroniquia habiéndose descrito en ancianos, diabéticos, en el síndrome de Cushing y en trastornos vasculares periféricos, aunque también en personas sin patología agregada. La anomalía que se observa con mayor frecuencia es la onicólisis, pero también puede aparecer hiperqueratosis subungueal, xantoniquia o alteraciones en el brillo y la consistencia de la placa ungueal. Sin embargo conviene tener presente que es frecuente el hallazgo de *Candida sp.* en pacientes con onicólisis sin carácter patógeno, ya que se considera que su papel es solo secundario en estos casos.

ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL

Es la invasión total de la lámina ungueal, representa la máxima expresión de cualquiera de las formas clínicas anteriormente mencionadas.³⁴



Foto 5 Invasión total de la lámina ungueal

En 1998 Baran, Hay y Tosti; sugieren una nueva clasificación de las onicomicosis basada en la clásica forma de invasión, pero incluye algunas formas mixtas y establecen la correlación entre la manifestación clínica y el agente causal.³⁵

Su propuesta es la siguiente:

1.- Onicomicosis subungueal distal y lateral

La cual asocia a tres manifestaciones clínicas: a) Hiperqueratosis causada por *Trichophyton rubrum*, b) Onicolisis y c) Paroniquia que relaciona con *Candida* y *Scytalidium dimiatum*.

2.- Onicomicosis Superficial.

A parte de la forma blanca superficial causada por *Trichophyton mentagrophytes var. Interdigitale*, describen una forma de invasión del dorso de la lámina ungueal con color negro y proponen el término de onicomicosis negra superficial que relacionan con *Trichophyton rubrum* y *Scytalidium sp.*

3.- Onicomicosis subungueal proximal.

La dividen en tres subtipos:

- a) Sin paroniquia, frecuentemente causada por *Trichophyton rubrum* pero también por otros dermatofitos y especies de *Candida*.
- b) Paroniquia candidósica en la cual, la paroniquia es secundaria a la invasión por *Candida albicans* y se observa una banda de onicolisis a lo largo del pliegue lateral de la uña.
- c) Paroniquia por hongos no dermatofitos, en esta forma se puede observar una coloración blanca o el aspecto despulido de la uña, cuando es producida por *Fusarium* y *Scopulariopsis brevicaulis*, en la infección por *Aspergillus* la coloración es negra o verdosa y se inicia en la parte proximal del plato ungueal.

4. Onicomicosis endonix.

Se describe como una entidad por separado, en la cual la invasión se inicia en la superficie de la lámina ungueal pero involucra todas sus capas, se relaciona con organismos que producen en el pelo invasión endothrix, principalmente *Trichophyton soudanense* y *T violaceum*.

5.- Onicomicosis distrófica total.

La dividen en dos formás:

ODT secundaria, la cual resulta de la progresión de cualquiera de los tipos antes mencionados y ODT primaria que ocurre en la candidosis mucocutánea crónica, donde todos los tejidos de la unidad ungueal son afectados en forma simultánea, incluyendo los pliegues^{35,36}.

DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO.

Laboratorio.

Se basa en la búsqueda de los elementos fúngicos en las lesiones, por examen directo y el aislamiento de *Candida*, seguido de su identificación taxonómica.

Examen microscópico directo.

Se realiza el examen microscópico directo como primer paso para el diagnóstico de onicomycosis. Este puede causar errores, ya que solo en un 40 a 50% de las sospechas clínicas proporcionan un examen directo positivo, estos falsos negativos pueden explicarse por varios motivos. Las hifas en las muestras ungueales pueden ser escasas, además de que durante el examen microscópico directo se pueden 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.³⁷

Toma de muestras.

Ya que el resultado del examen micológico depende en una gran proporción de una adecuada metodología para obtener la muestra, describimos algunas de las bases para llevarla a cabo.

En primer lugar, la muestra debe tomarse cuando el paciente no esta tomando tratamiento antifúngico o hayan pasado al menos cuatro semanas después de que este se suspendió.

Previa asepsia de la uña, la muestra debe tomarse de la zona parasitada más cercana a la porción aparentemente sana de la uña ya que es esta donde los hongos son más viables.

Se pueden utilizar, pinzas, curetas o bisturi para tomar la muestra, en ocasiones es necesario cortar con alicates la uña para de esta formar obtener la escama del lugar más adecuado.

En el caso de que exista onicopaquia (hiperqueratosis), frecuente en la ODL; el raspado directo de esta proporciona un mejor resultado, si hay onicolisis, la uña separada del lecho ungueal debe retirarse de forma cuidadosa para realizar el raspado en la superficie ventral de la lámina ungueal que esta en contacto con el lecho o bien de la superficie más pegada a la uña sana.

En los casos de paroniquia, el raspado se realiza de los bordes ungueales afectados y la superficie ungueal en contacto con los mismos. En los casos de onicomycosis blanca subungueal proximal la muestra se obtiene de la lámina ungueal que esta pegada al borde proximal.

En la onicomycosis blanca superficial la muestra se obtiene del raspado directo de la lámina ungueal afectada.³⁸

El material obtenido se deposita entre dos portaobjetos, debe ser suficiente ya que se utiliza para el examen directo y los cultivos.

Una vez obtenida la muestra, se toma una parte para en examen directo, este se realiza de manera tradicional con hidróxido de potasa (KOH) al 20 o 40%, en agua destilada. En el portaobjetos, se pone una gota de KOH y parte de la muestra; se pasa por la flama y se realiza la observación microscópica.

La presencia y abundancia de filamentos micelianos y blastoconidios tiene significado patológico y debe considerarse como positivo.

En *Candida*, se observan abundantes blastoconidios redondos u ovales de 2-4u de diámetro, tienen una pared delgada y pueden acompañarse o no de filamentos formados por segmentos de largo variable, con extremidades redondeadas que miden de 3 a 5 u de ancho.³⁹

También se utiliza el dimetilsulfóxido mezclado con KOH, con este método no es necesario pasar la muestra por la flama y nos permite el aclaramiento de la misma por lo que facilita la identificación de los elementos fúngicos. Otra nueva alternativa que mejora el resultado del examen directo, consiste en incubar los fragmentos de las uñas en una solución acuosa al 10% de Tween 40, para ser cortados y coloreados con PAS posteriormente, lo cuál permite diferenciar dermatofitos, levaduras, mohos y mixtos. Su limitación es la imposibilidad de identificar el género y especie, por lo que el cultivo es igualmente necesario.^{3,39}

Liu, propone un método que denomina KONCPA, el cuál consiste en preparar una parte de la muestra con KOH, calentarla a 56° C por 20-30 minutos, centrifugarla, fijarla y teñirla con PAS. Con este método se obtiene un 77% de resultados positivos en el examen directo.⁴⁰

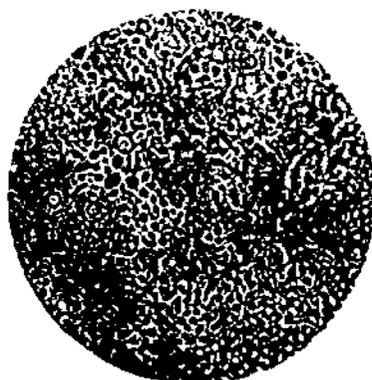


Foto 6 Examen directo de la escama
Blastoconidios abundantes

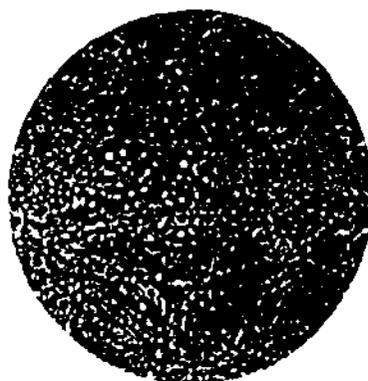


Foto 7 Blastoconidios y filamentos

También se describe la utilización tinciones fluorescentes después de centrifugar el KOH, esta técnica se denomina KONCFLU. ⁴¹

Cultivo.

El cultivo es el método que permite confirmar el diagnóstico e identificar el agente causal en un 40-60% de los casos. Los cultivos falsos negativos pueden presentarse por obtener una muestra escasa ó por una mala técnica en la obtención de la misma. ⁴² Los falsos positivos, constituyen casos en los que hay contaminación por hongos que no son patógenos. Es importante señalar que el cultivo debe realizarse con muestras recientemente obtenidas, ya que las levaduras se replican con facilidad en el medio ambiente y esto puede darnos datos erróneos. ⁴²

Las especies de *Candida*, generalmente se desarrollan en cualquier medio de cultivo sin embargo se recomiendan los medios adicionados con antibióticos para aislamiento directo de la cepas. Algunas especies de *Candida* como *krusei* *parapsilosis* y *tropicalis* son sensibles a la cicloheximida que se emplea como antibiótico en algunos de estos medios de cultivo.

Es importante realizar varios cultivos a fin de tener un resultado más confiable.

Como medios de cultivo se emplean:

Medio glucosado de Sabouraud.

Se considera como el medio clásico para identificación sistemática de los hongos.

Su fórmula es la siguiente:

Fórmula original	glucosa cruda.....	4gr
	Peptona granulada(chapoteaut)..	1gr
	Agar agar.....	2gr
	Agua destilada.....	100cc

Fórmula modificada	Glucosa.....	20gr
	Peptona.....	10gr
	Agar agar.....	20gr
	Agua destilada.....	1000cc.

Medio de Sabouraud adicionado con antibióticos.

Evitan el crecimiento de bacterias y hongos saprófitos. Se añade a la fórmula del Sabouraud simple, 0.05g de cloramfenicol ó cicloheximida (Actidione) 0.4gr o ambos, se disuelven y mezclan perfectamente. En el comercio se dispone de estos medios ya preparados con los nombres de Mycosel-agar, Micobiotic-agar Dermásec-agar.

El crecimiento es rápido, aproximadamente de 24 a 48 hrs. a 28°C o a temperatura ambiente. se obtienen colonias lisas, blandas, brillantes de color blanco o ligeramente beige, con el tiempo se hacen rugosas o membranosas y ha simple vista se puede observar el micelio sumergido.



Foto 8 Características de la colonia



Foto 9 Filamentación de *Candida*.
(Aspecto macroscópico).

Al examen microscópico se encuentran blastoconidios son microorganismos unicelulares esféricos u ovoides de paredes delgadas, de 4-10 μm de diámetro que pueden o no ser gemantes, con pseudomicelio o micelio.^{3,8,43}

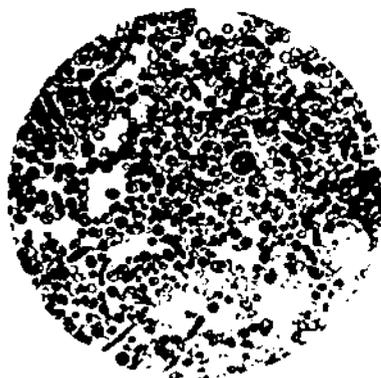


Foto 10 Abundantes blastoconidios

IDENTIFICACIÓN DE *CANDIDA ALBICANS*

La especie *albicans*, es considerada como el patógeno de mayor frecuencia en las infecciones superficiales por *Candida*. Para identificar esta especie se pueden realizar las siguientes pruebas de laboratorio:

Producción de clamidosporas.

Las clamidosporas o clamidoconidios por definición son conidios tálicos, formados por una célula hifal preexistente por modificación. Son células grandes con citoplasma denso cuya pared es gruesa y resistente.⁸

Vidotto y cols, en un trabajo de investigación correlacionaron la virulencia de la especie *albicans* de acuerdo a la producción de clamidosporas, encontraron que el número de clamidosporas no influye en la patogenicidad.⁴⁴

Para la producción de las clamidosporas, se utilizan medios pobres y tensos como:

1.- Agar harina de maiz ("corn-meal") adicionado con tween 80

* Fórmula:

Harina de maíz.....	50gr
Agua destilada.....	1000cc
Agar.....	15gr
Tween 80.....	10cc

2.- Agar Papa Zanahoria.

* Fórmula:

Pulpa de Zanahoria.....	20gr
Pulpa de Papa.....	20gr
Gelosa.....	20gr
Agua destilada.....	1000cc.

A este medio también se le puede agregar 15% de bilis de buey.

3.- Agar para Clamidosporas.

* Fórmula:

Sulfato de amonio.....	1gr
Fosfato monopotásico.....	1gr
Azul de tripano.....	0.1gr
Polisacárido purificado.....	20gr
Agar.....	15gr
Biotina.....	5gr
Agua destilada.....	1000cc.

*fórmulas tomadas del libro de micología clínica , ARENAS R.

En cualquier de los medios antes mencionados, se realiza la siembra por estrias profunda a lo largo del cultivo en caja de petri, la observación se hace a las 48hrs directamente sobre el cultivo. Se observan pseudohifas, racimos de blastoconidios y la presencia de clamidosporas características de la especie *albicans*: grandes, esféricas de 8 a 12um de diámetro, de pared gruesa y con distribución intercalar o terminal.^{8,9,30,43}

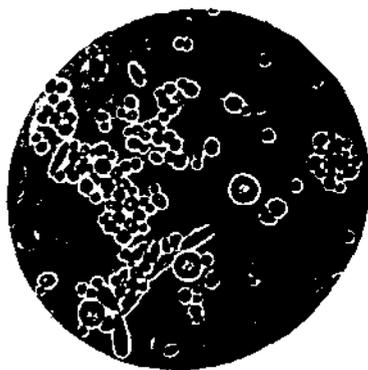


Foto 11 Clamidosporas en racimos intercalares y terminales.

Filamentación en suero.

Se basa en la formación inicial o brote del micelio en la levadura también se le conoce como "Fenómeno de Reynolds-Braude".⁸

Para realizar la prueba se utiliza suero humano. Se toma un inóculo de la colonia, se coloca en 1cc de suero, el cuál se incuba a 37°C. La observación de la muestra se realiza a las dos y cuatro horas. En este tiempo, solo la especie *albicans* y en algunos casos *stellatoidea* producen tubos germinativos.^{8,9,30,40,43}

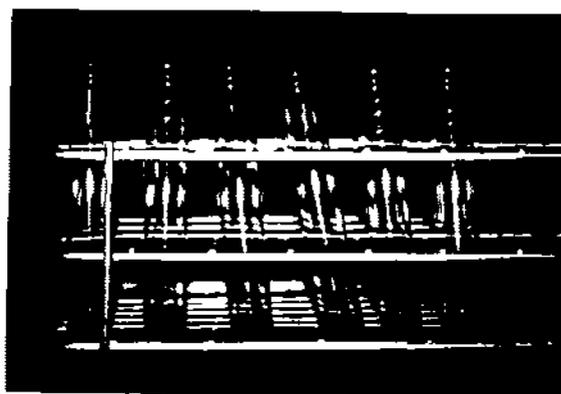


Foto 12 Preparación en suero humano

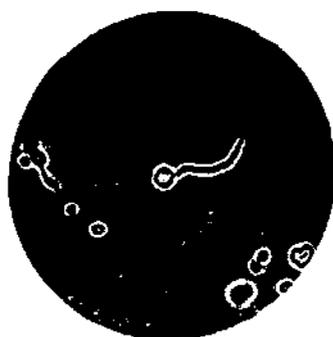


Foto 13 Fenómeno de Reynolds – Braude

CANDISELECT.

Nuevo medio de cultivo, disponible en forma comercial que ofrece el aislamiento de levaduras y la identificación directa de *Candida albicans*, basada en el desarrollo de color azul específico de las colonias de *Candida albicans*.

Composición:

Candiselect es un medio selectivo compuesto por una base nutritiva (peptona, extracto de levadura y glucosa) que permite el crecimiento de levaduras, un sustrato cromógeno para la detección de la enzima N. Acetil BD galactosaminidasa y dos antibióticos, cloramfenicol y gentamicina para inhibir el crecimiento bacteriano.

Principio.

La identificación consiste en la demostración de la actividad específica de la enzima N.Acetil BD galactosaminidasa, la cual causa la hidrólisis del sustrato que contiene el medio, dando el crecimiento de las colonias azules de *Candida albicans*.

Procedimiento.

Se utilizan las técnicas convencionales para sembrar las muestras directamente en Candiselect, se incuban los medios a 35-37°C por 24 a 48 hrs posteriormente se procede a la lectura.

Interpretación

Foto 14a

Candida albicans, colonias de 3-4 mm de diámetro de color azul

Fuente: Lab. Sanofi Pasteur

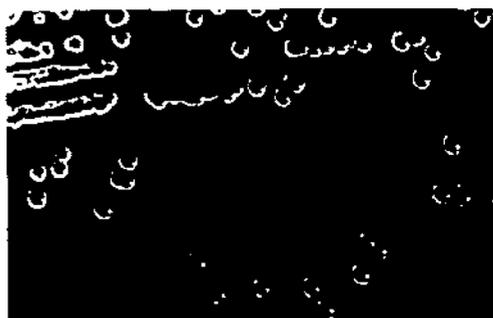


Foto 14b

Candida glabrata son colonias de 1 a 2 mm de diámetro de color blanco

Fuente: Lab. Sanofi Pasteur



Foto 14c

Candida tropicalis el diámetro de las colonias es de 3 a 4 mm de color blanco

Fuente: Lab. Sanofi Pasteur



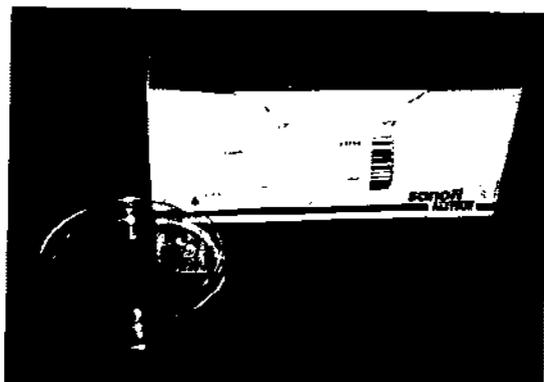


Foto 15 Presentación: Caja con 20 placas de Petri de 90mm de diámetro.

Almacenamiento

A temperatura de 2 a 8°C, protegidas de la luz.

IDENTIFICACIÓN DE OTRAS ESPECIES DE *CANDIDA*.

En caso de que la levadura aislada no pueda ser identificada como *albicans*, por la producción de clamidosporas o tubo germinal, se dispone de otras pruebas, estas incluyen la fermentación y utilización de carbohidratos. Para hacer una identificación exacta se aconseja combinar estas pruebas. Existen en forma comercial equipos diagnósticos de identificación rápida de levaduras como Microscan, API 20 C, Abbott Quantum y Vitek.^{8,45}

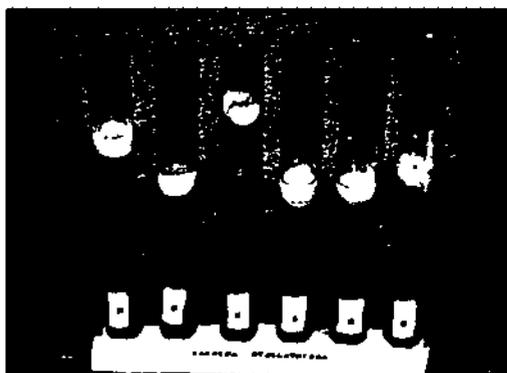
FERMENTACIÓN DE CARBOHIDRATOS O ZIMOGRAMA.

Las propiedades fermentativas de cada especie de *Candida* son características y se demuestran por la producción de ácido y gas; algunas especies no producen enzimas. La acidez se demuestra por el cambio de color del indicador de pH, de verde a amarillo y cuando hay producción de gas, este se acumula en la campana invertida de Durham. Se puede substituir la campana de Durham vertiendo sobre el tubo, con el sistema de zimograma, dos mililitros de vaspar a 40°C (vaselina y parafina a partes iguales). La producción de gas se demuestra al desplazarse el tapón hacia arriba. Los sistemas de zimograma se incuban a 37°C por siete días.^{8,9,45}

Foto 16

Zimograma. Identifica las especies de *Candida* por el grado de fermentación a través de la producción de ácido (cambio de color) y gas (desplazamiento del tapón)

Fuente: Mic Med López



ASIMILACIÓN DE CARBOHIDRATOS O AUXONOGRAMA.

Se puede emplear el auxonograma de nitrógeno o de carbono. Este último es el más utilizado. A través del patrón de asimilación de azúcares se identifican las diferentes especies de levaduras como *Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces* y *Malassezia*.

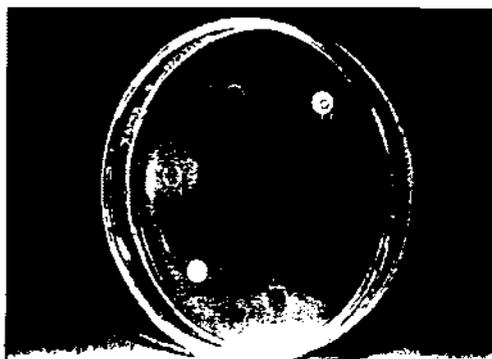
Se pueden utilizar dos métodos: el auxonograma en placa, en el que se utilizan discos de papel filtro impregnados con los diferentes azúcares y el auxonograma en tubos, en el que se utilizan soluciones de azúcares. En el primer método se vierten 25 ml de medio base a 50°C, en una caja de Petri; a continuación se prepara una suspensión de levaduras proveniente de un cultivo puro de tres días de crecimiento a una concentración igual a la del tubo No 1 de la escala de McFarland, se agrega un mililitro de la suspensión en la caja y ésta se gira en círculo para distribuir homogéneamente el inóculo de levaduras y al solidificar el agar se depositan los discos impregnados con azúcares distribuidos a una distancia razonable. Se incuba a 37°C durante tres días y se hace la lectura. Los halos de crecimiento alrededor de los discos indican la asimilación del azúcar.

En el método de auxonograma en tubo, se agregan dos gotas de una suspensión de levaduras a cada uno de los tubos que contienen los azúcares, se incuban a 37°C por tres días y se hace la lectura. La turbiedad de la fase líquida indica el crecimiento de la levadura. Se debe constatar al microscopio que no haya, además crecimiento bacteriano.^{8,9,45}

Foto 17

Auxonograma del carbono.
Los halos de crecimiento, alrededor de los discos indican la asimilación del azúcar correspondiente.

Fuente: Mic Med López



Existen otras características que pueden ayudarnos para la tipificación de *Candida* estas son:

Resistencia a la cicloheximidina

La cicloheximida o actidiona, se utiliza en algunos medios de cultivo como antibiótico. Algunas especies de *Cándida* como *C.tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis* no crecen en este medio de cultivo.

Con este método, podemos sospechar que se trate de una especie diferente de *albicans* desde el primocultivo, sin embargo se deben llevar a cabo las pruebas específicas.^{8,9}

Reducción del cloruro de trifeniltetrazolio.

En este medio (Pagano Levine), de preferencia en placa, se siembra en estría por secciones, las diferentes cepas de *Candida* para estudio; según cada especie se desarrollará la colonia con un pigmento característico, que varía del blanco al violeta. Esta prueba no es de todo precisa en la identificación de las especies, ya que un tono de color puede corresponder a varias especies.⁸

Foto 18

Medio de Pagano – Levine.

Ayuda a la identificación de la especie por la coloración de la colonia

Fuente: Mic Med López

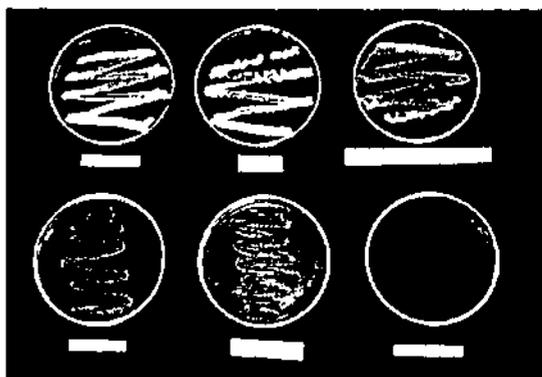


Tabla 4:

IDENTIFICACIÓN DE *CANDIDA SPP*

Organismo	Seudomicelio	Micelio verdadero y clamidoconidios	Filamentación en suero a 37°	Reducción del cloruro de trifeniltetrazolio	Actidiona	Auxanograma										Zimograma					
						Indispensable					Opcional										
						Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa	Inositol	Celobiosa	Xylosa	Trealosa	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	
<i>C. stellatoidea</i>	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
<i>C. tropicalis</i>	+	-	-	++	-	+	+	+	+	-	-	-	V	+	+	+	+	+	-	-	
<i>C. parapsilosis</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
<i>C. Krusei</i>	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
<i>C. pseudotropicalis</i>	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	V	-	+	-	+	+	+	
<i>C. guillemondii</i>	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	
<i>C. zeylanoides</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	V	-	-	-	-	-	-	V	-	-	-	-	

Auxanograma = medio sintético con peptona y sin carbohidratos

Zimograma = medio peptonado, indicador pH, anaerobio

Actidiona += resistente

Actidiona -= sensible

Cloruro de trifenil-tetrazolio - = colonias blancas

Cloruro de trifenil-tetrazolio + = colonias rosadas

Cloruro de trifenil-tetrazolio ++ = colonias violeta

V = variable

Tomada y modificada de Segretain, G., E. Drouhet, F. Mariat (1987)

HISTOPATOLOGIA.

El examen histopatológico, se ha utilizado para confirmar el diagnóstico, en los casos en que la sospecha clínica es fuerte y el resultado del cultivo sea negativo además define el sitio de la parasitación a nivel de la unidad ungueal, (lámina ungueal y/o el espacio subungueal).³⁹

En forma ideal se debe reblandecer el material ungueal durante toda la noche en una solución de tween 40, antes de embeberlo en parafina, esto facilita la preparación de cortes de 10 um.

Además de las tinciones de rutina con hematoxilina y eosina, se usa el ácido periódico de Schiff (PAS) y se examina con luz normal.

Las levaduras, aparecen como grupos de pequeñas células dentro de sitios anfractuosos de la lámina ungueal o bien en forma de pseudofilamentos. Usualmente se encuentran en el interior ó en la superficie de la placa ungueal.^{39,42,47.}

INMUNOHISTOQUÍMICA.

Esta técnica, además de localizar el sitio de invasión, permite identificar la etiología de la infección fúngica. Incluye técnicas como inmunofluorescencia directa, inmunoperoxidasa y complejo avidina-biotina.

Entre los anticuerpos monoclonales disponibles se incluyen: anti-*Trichopyton*, anti-*Candida sp*, anti *Aspergillus sp* y otros pocos.

La inmunohistoquímica es particularmente útil cuando se encuentran varios hongos causantes, por que excluye la posibilidad de contaminantes, su

sensibilidad es alta y permite la detección del hongo aunque existan pocos elementos físicos.^{42,48}

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 la identificación de bacterias.⁴⁹

Consiste en remover la placa ungueal y posteriormente se ablanda en tween 40, el material obtenido se filtra y se separa las células fúngicas, que son teñidas con yoduro de propidio para identificar el ADN y isotiocinamato de fluoresceína para identificar las proteínas de superficie. Las muestras son analizadas por un flujo celular y se determinan tanto la cantidad de ADN como de proteínas, así como la granulosis y tamaño de cada célula específicos en cada especie.

Esta técnica, puede aplicarse en onicomycosis mixta, así como para establecer la verdadera importancia de infecciones por levaduras y hongos no dermatofitos.^{42,49}

PRUEBAS SEROLÓGICAS.

La serología de las especies de *Candida* ha sido tema de muchos estudios.

C. albicans se ha dividido en dos grandes grupos serológicos A y B. El grupo A incluye también a *C. tropicalis*.

Las pruebas serológicas, se utilizan en el diagnóstico de candidosis sistémicas o profundas. En el análisis por inmunodifusión, se han utilizado antígenos citoplasmáticos que contienen tanto la fracción proteica como la fracción manana, la primera muestra una banda denominada R y la fracción manana una banda

denominada H, los casos positivos de enfermedad activa muestran dos ó más bandas.

La prueba de ELISA (enzima ligada inmunoabsorbente), es la prueba serológica de elección, pues su sensibilidad y especificidad son muy confiables, además de que pone en manifiesto la presencia de antígenos circulantes.

La prueba de aglutinación de látex, es muy sensible y específica. En candidosis superficiales puede dar reacción positiva, sin embargo, títulos de 1:4 o más corresponden generalmente a formas sistémicas.

Existen otras pruebas como la identificación de anticuerpos por inmunofluorescencia, intradermoreacción, radioinmunoanálisis, hemaglutinación Inmunoelectroforesis, fijación del complemento, y actualmente se utiliza con buenos resultados la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) específica para *Candida sp.*^{8,9}

INTRADERMOREACCIÓN (CANDIDINA).

Se utiliza el antígeno polisacárido N-acetil glucosamina, su positividad indica únicamente primo-contacto. Aproximadamente del 30 a 60% de la población tiene una prueba positiva, esto disminuye su utilidad diagnóstica. Actualmente se utiliza con el fin de valorar hipersensibilidad tardía.

Se emplea a dosis de una décima de antígeno (dilución 1:2.000) aplicada intradérmicamente, la lectura es a las 48hrs y se considera positiva cuando la induración y el eritema miden más de 5mm.⁹

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial de la onicomicosis candidósica, comprende además de las onicomicosis por dermatofitos, hongos no dermatofitos y bacterias, una amplia gamma de patologías, como enfermedades cutáneas congénitas o adquiridas, enfermedades sistémicas, neoplasias, efectos secundarios de algunos medicamentos o daño por irritantes primarios. Todas estas causas pueden simular las manifestaciones clínicas de la onicomicosis.

Enfermedades cutáneas.

Psoriasis

La psoriasis constituye una de las principales causas de enfermedad ungueal entre el 15 y 50% de los enfermos con psoriasis presentan manifestaciones en las uñas. La onicopatía psoriásica se caracteriza por erosiones puntiformes, distribuidas de forma irregular por toda la lámina ungueal (signo del dedal). Representan focos de paraqueratosis que se producen a medida que la uña se forma y que al desprenderse producen una pérdida de sustancia en las capas externas de la lámina ungueal. Este mismo mecanismo puede producir depresiones de mayor tamaño y profundidad. Aproximadamente un 20% de la población sana presenta estas depresiones.



Foto 19 Onicopatía Psoriasica "signo del dedal"

Otras manifestaciones incluyen:

Traquioniquia es una distrofia severa en la cuál la superficie ungueal tiene un aspecto rugoso y áspero. Onicosquicia laminar corresponde al desprendimiento de las láminas de la superficie ungueal. Hiperqueratosis subungueal y onicofisis principalmente del borde libre de la uña, pero que puede afectar los bordes laterales.

El estudio micológico es indispensable, principalmente cuando es la única manifestación de la enfermedad.⁵⁰



Foto 20 Psoriasis ungueal que simula la forma blanca superficial de onicomycosis

Liquen plano

Afecta las uñas en 1 a 16% de los casos se observan estrias longitudinales y depresiones horizontales (líneas de Beau - Reil).

La presencia de pterigium dorsal, se ha considerado como característica de la enfermedad, consiste en la unión de la epidermis del repliegue ungueal, con el lecho de la uña, lo que ocasiona una destrucción parcial de la misma.

Otras manifestaciones incluyen: traquioniquia, onicomadesis y coiloniquia.

El liquen plano de las uñas, puede conducir a la atrofia total por compromiso de la matriz y puede afectar las 20 uñas.⁵¹



Foto 21 Pterigión ungueal



Foto 22 Coiloniquia

Alopecia areata

Clásicamente, existe un punteado fino y superficial de la lámina ungueal, pero puede observarse estrias longitudinales, leuconiquia, xantoniquia y traquioniquia.

También se describe la presencia de manchas de color rosa sobre la lúnula que no se modifican por la presión ni se desplazan con el crecimiento de la uña.⁵²

Enfermedad de Darier

Es una enfermedad congénita de herencia autosómica dominante, en donde las alteraciones ungueales aparecen después de la adolescencia; el aspecto clínico consiste en tres alteraciones características: estrias longitudinales de color blanco, bandas rojas translúcidas y una queratosis distal cuneiforme con una muesca distal en forma de " V " . Son uñas frágiles y en ocasiones puede haber leuconiquia .^{50,51.}

Epidermólisis bulosa .

Principalmente en las formas distróficas en la etapa inicial de la enfermedad las uñas son frágiles y estriadas; al progresar la enfermedad se presenta distrofia ungueal y pérdida de las uñas.

Pitiriasis Rubra Pilaris .

Se observa, un incremento en el crecimiento de la uña, por lo que se produce hiperqueratosis subungueal, surcos y estrias longitudinales o transversales, depresiones puntiformes, onicolisis y discromias. Como característica se describe una hiperplasia epitelial del tejido subungueal.

Déficit nutricionales

Pelagra

El déficit de niacina produce una fragilidad ungueal, así como estrias y leuconiquia

Déficit de vitamina B12

Puede ocasionar pigmentación de las uñas tanto de manos como en pies, el color puede ser café en forma uniforme o presentar bandas longitudinales.

Déficit de Zinc.

Tanto en asociación con acrodermatitis enteropática, como por alcoholismo crónico ó hipoalbuminemia, la afección ungueal se caracteriza por la presencia de líneas transversales ó líneas de Beau's, también se ha reportado leuconiquia.

Enfermedades sistémicas y discrómias.

Leuconiquia

Es la coloración blanca de las uñas, existen dos variedades: leuconiquia verdadera (por alteración de la queratinización a nivel embriológico) y leuconiquia aparente (por compromiso del tejido subungueal).

Leuconiquia congénita

Está presente desde el nacimiento. Es un padecimiento autosómico dominante en el que las uñas presentan un aspecto blanco y difuso de la lámina ungueal o bien bandas blancas transversales.

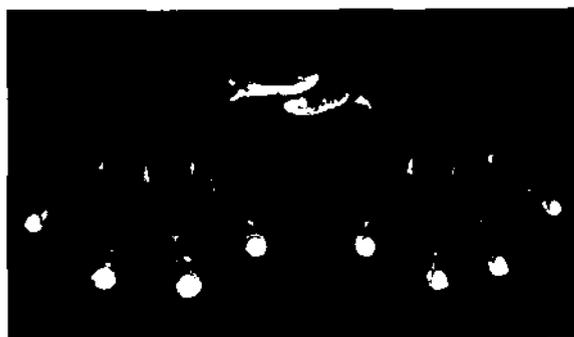


Foto 23 Leuconiquia congénita afección de diez uñas



Foto 24 Acercamiento de una uña.

Leuconiquia adquirida

Puede ser secundaria a una enfermedad sistémica. En la **insuficiencia renal** se puede afectar el 50% de la uña (mitad-mitad).

En la **insuficiencia hepática** aparecen líneas blancas transversas llamadas líneas de Muercke's o el blanqueamiento difuso de las uñas. Algunas enfermedades autoinmunes, neoplásicas y metabólicas también se han relacionado con leuconiquia.

Algunos medicamentos de uso en quimioterapia y los retinoides producen bandas blancas en las uñas. Por último mencionaremos los microtraumatismos repetidos o procedimientos como manicure que pueden ocasionar leucoderma estriada o punctata.

Xantoniquias

Coloración amarilla de las uñas de causa endógena y exógena. En la primera encontramos el **síndrome de las uñas amarillas** relacionado con **neumopatía crónica** y trastornos linfáticos. De origen exógeno, por aplicación de barniz ungueal, así como la ocasionada por fármacos como las tetraciclinas y penicilamina.

Melanoniquia

Es la pigmentación negra de las uñas.

Melanoniquia longitudinal

Es una banda longitudinal de color negro o café en la lámina ungueal; tiene su origen en la matriz y resulta de un aumento en el depósito de melanina. Se considera un padecimiento racial siendo más común en pacientes de piel oscura. afecta principalmente los dedos pulgar, índice y medio.

Otras causas de melanoniquia son la pigmentación acral en el síndrome de Peutz-Jeghers y de Laugier-Hunziker



Foto 25 Melanoniquia longitudinal

Melanoma

Lesión pigmentada que aparece en forma abrupta de crecimiento rápido y desordenado con diferentes tonalidades, afecta un solo dedo. Se puede acompañar con distrofia ungueal con destrucción parcial o total de la uña. El pigmento se extiende sobre los bordes proximal y laterales (Signo de Hutchinson)

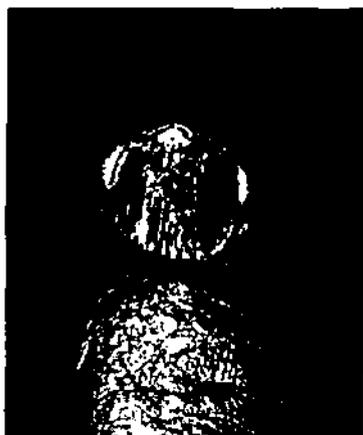


Foto 26 Melanoma acral lentiginoso

Pigmentación ungueal por medicamentos.

Existen muchos medicamentos que producen hiperpigmentación de las uñas entre estos: bleomicina, metotrexate, ciclofosfamida, melfalan y mostaza nitrogenada entre otras.^{50,51,52,53}

Trauma

Estos se incluyen desde los traumás caseros o laborales hasta las lesiones autoinfligidas como la onicofagia o la onicotilomanía.



Foto 27 Hematoma subungueal

Irritantes primarios.

La exposición a solventes ácidos y/o álcalis, en general también cualquier sustancia en contacto continuo con la uña puede alterar su morfología.⁵³

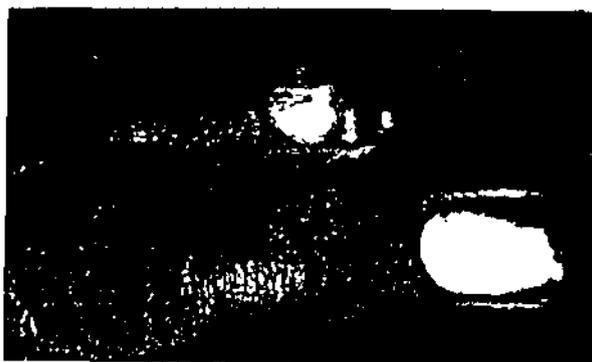


Foto 28 Alteración ungueal por cromo

Paquioniquia

Es el engrosamiento de la lámina ungueal, puede producir la deformidad de la uña con hundimiento de los pliegues laterales en su porción distal (uña en pinza) o el sobre crecimiento de su curvatura normal ocasionando onicogriposis.



Foto 29 Onicogriposis

Paroniquia.

Debe diferenciarse de las formás agudas causadas por bacterias o enfermedades que se acompañen de fenómeno inflamatorio como la psoriasis pustulosa.

La paroniquia bacteriana, suele ser más aguda y con menor numero de recidivas en comparación con la candidósica.

La infección por pseudomonas, ocasiona un color verdoso a la lámina ungueal principalmente en el borde. Las infecciones por herpes virus, pueden producir perionixis.⁵⁴

Onicolisis

Puede ser un sintoma de enfermedad endócrina ó estar causada por medicamentos como tetraciclinas, traumatismos, contacto con sustancias químicas y enfermedades con alteración de la circulación periférica.

En general son muchas las patologías que debemos tener en cuenta sin embargo por frecuencia debemos descartar la infección micótica, el siguiente acróstico menciona algunos diagnósticos diferenciales: "T-CLYPT."⁵⁵

T	Trauma
C	Dermatitis por contacto
L	Liquen plano
Y	Síndrome de las uñas amarillas.
P	Psoriasis
T	Tumor del lecho ungueal.

TRATAMIENTO.

La onicomicosis es la forma clínica de infección fúngica superficial más resistente al tratamiento.

Entre los factores que influyen en dicha resistencia tenemos: una respuesta lenta al tratamiento, falla o incumplimiento del paciente, fallas en la penetración adecuada de los medicamentos tópicos por las características anatómicas y fisiológicas de la uña o una incorporación lenta del medicamento sistémico a la parte afectada de la uña.

Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar de manera principal dos factores:

- a.-El tipo de onicomicosis a tratar, considerando la zona implicada de la infección y el microorganismo infectante.
- b.- La tasa de crecimiento lineal de las uñas, recordando que las uñas de los pies este crecimiento es hasta 2 veces más lento que el de las uñas de manos.

Baran R, propone el siguiente esquema de tratamiento para onicomicosis tomando en cuenta los factores antes mencionados y especificando que se debe valorar a cada paciente en forma individual.

- 1.-Tratamiento tópico, indicado en caso de onicomicosis leve principalmente en la blanca superficial.
- 2.-Tratamiento sistémico combinado en los casos de onicomicosis en las que hay onicolisis, o están afectados los bordes ungueales proximal y distal, o la infección involucra hasta la lúnula.
- 3.-Avulsión de la uña esta indicada en los casos de onicolisis, en los que la lámina ungueal al no estar en contacto con el lecho interrumpe el transporte del compuesto activo. Por esta razón, a pesar del tratamiento sistémico la cura tanto micológica como clínica es mínima.

De forma general, en el tratamiento para las onicomycosis se deben suprimir los factores favorecedores eliminando la queratina infectada y administrando antimicóticos tópicos y/o sistémicos.⁵⁶

Eliminación del material infectado.

Con esto logramos disminuir la cantidad de elementos fúngicos infectantes y estimular el crecimiento de la uña, por consiguiente el periodo de tiempo del tratamiento se acorta.⁵⁷

Para llevar a cabo dicha eliminación, se realiza la avulsión de la lámina ungueal en forma quirúrgica o química.

Avulsión quirúrgica.

Es la forma más rápida asegura que los preparados antifúngicos alcancen los hongos que invaden el lecho ungueal. Sin embargo las desventajas son grandes en primer lugar es un procedimiento doloroso que requiere un periodo de incapacidad con peligro de infecciones y que puede dejar una alteración de la estructura normal de la lámina ungueal por alteración del lecho y de la matriz ungueal. Una semana después de la avulsión, se inicia la aplicación de antimicóticos tópicos dos veces al día en crema, se deben evitar los vendajes ya que favorecen la humedad y el desarrollo de la infección.⁵⁸

Avulsión química.

Tiene como objetivo ablandar la parte de la lámina ungueal afectada y con esto mejorar la penetración del medicamento tópico.

Se utilizan preparaciones con urea al 40% en vaselina de forma oclusiva durante 12 horas diariamente para que tenga el efecto esperado, la aplicación debe ser cuidadosa para no afectar el borde ungueal.

La urea puede usarse sola o combinada con otras sustancias. Se ha utilizado con ácido salicílico al 30% con buenos resultados y actualmente existe un preparado comercial de urea al 40% más bifonazol al 1% ambas se aplican en forma oclusiva por la noche.⁶⁰

Tabla 5. Avulsión química.

Ventajas	Desventajas
No quirúrgico	Tiempo de curación prolongado
Menos costoso	Requiere cumplimiento absoluto
Se pueden tratar varias uñas al mismo tiempo	La preparación de la fórmula debe ser realizada por un experto
No doloroso, no hay riesgo de hemorragias o infección	Las fórmulas deben cambiarse cada 4 a 6 meses
Adecuado para pacientes diabéticos, con insuficiencia vascular, inmunodeprimidos	El tratamiento puede resultar inadecuado en casos de distrofia ungueal avanzada, una mala técnica de oclusión o una mala preparación de la formulación con urea

Fuente: JAAD 1994; 31: S74-S-77

Otras técnicas quirúrgicas novedosas pero poco prácticas incluyen el uso de laser de dióxido de carbono, la técnica consiste en la avulsión quirúrgica de la lámina ungueal, el rayo de luz amplificada se pasa por el tejido hiperqueratósico y posteriormente este se curetea. Se da un segundo pase si es necesario, posteriormente se inicia tratamiento con antimicóticos tópicos. Se reportan resultados de curación en el 80 a 90% de los casos, con seguimiento hasta por 4 años, las complicaciones se presentan en el 15% principalmente deformidad de la lámina ungueal.⁶¹

Tratamiento farmacológico.

Antimicóticos.

El antimicótico ideal debe reunir las siguientes características: amplio espectro, con una cinética ungueal adecuada, es decir que se incorpore a la matriz se difunda en el epitelio del lecho ungueal y alcance la superficie ventral de la lámina ungueal. Debe tener una alta tasa de curación tanto clínica como micológica así como una baja incidencia de recaídas. Debe ser efectivo en poco tiempo con mínimos efectos adversos, pocas interacciones con otros fármacos y de bajo costo.⁶²

Podemos clasificar los antimicóticos de acuerdo a su sitio de acción de la siguiente forma:

I.- A nivel del núcleo.

5-fluorocitosina, produce síntesis de RNA defectuoso.

Griseofulvina, disrupción del huso cromático.

II.- Sobre la membrana citoplasmática.

1.-Daño directo de la membrana: polienos (anfotericina B y nistatina)

2.-Síntesis del ergosterol

a) Inhiben la escualeno epoxidasa: Alilaminas y tiocarbamatos

b) Inhibición de la 14 alfa-desmetilasa de lanosterol:Azoles.

III.-Sobre la Pared Celular:

1.-Síntesis de quitina: polioxina D, Nikkomicina, tetaína

2.-Síntesis de glucano: equinocandina, cilofungina, papulacandina B

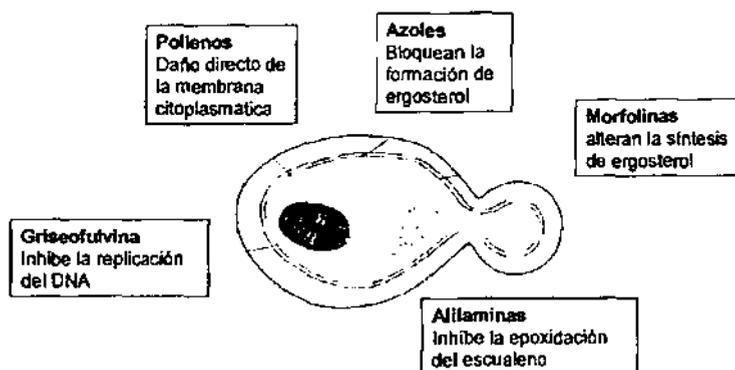


Figura 8. Sitio de acción de los antimicóticos
Modificado de Fungi and Skin Disease. Hay R

Antimicóticos tópicos.

Los principales fármacos utilizados para aplicación tópica actualmente incluyen cinco grupos principales: polienos, imidazoles, morfolinas, alilaminas y un quinto grupo de los compuestos varios no relacionados.⁶³

Polienos.

Son antibióticos macrólidos, derivados del *Streptomyces*. Están formados por un anillo lactona de 26 a 38 átomos de carbono cerrado por enlaces dobles. Actúan en la membrana citoplasmática de los hongos alterando su permeabilidad por la formación de poros o cráteres que permiten la salida de iones intracelulares y finalmente lisis celular. Son fungistáticos a bajas concentraciones y fungicidas en altas concentraciones. Los más usados son la nistatina y la anfotericina B esta última no disponible en forma tópica.⁶³

La nistatina, es efectiva contra especies de *Candida*, sin embargo actualmente se reporta resistencia hasta en un 20% de las cepas aisladas; en onicomycosis con paroniquia puede resultar útil pero no curativa. Esta disponible en el mercado en ungüento, suspensión oral y crema⁶⁴

Azoles tópicos.

Son antimicóticos de amplio espectro activos contra dermatofitos, levaduras y hongos no dermatofitos. Además tienen actividad contra protozoarios y acción inmunoestimulante.

Presentan un anillo imidazol libre unido a otros anillos aromáticos por medio de una unión N-C en posición 1. Su mecanismo de acción es inhibición del citocromo P450 a nivel de la 14 alfa desmetilasa de lanosterol, interviniendo en la formación del ergosterol de la membrana citoplasmática de los hongos; también inhiben otras enzimas mitocondriales como citocromo-oxidasa, peroxidasa y catalasa lo cual origina la acumulación de peróxidos y lisis celular.⁶⁵

Existen muchos compuestos azólicos pero la diferencia entre ellos en cuanto a actividad se refiere es mínima. Por lo que todos los imidazoles tópicos son útiles en candidosis superficiales.⁶⁶ Existen los siguientes en preparados comerciales: clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazole, terconazol, sertaconazol, tioconazol, omoconazol y flutrimazol.

Morfolinas: Amorolfina.

Es un derivado fenilmorfolino. Su fórmula: clorhidrato de 4-(3-p1,1-dimetilpropil-fenil-2-metilpropil)-2-6-cis-dimetilmorfolina. Este compuesto altera la síntesis de ergosterol, por inducción de la formación de ignosterol, el cual que interfiere con dos enzimas diferentes: la delta 14 reductasa y la delta 7-8 isomerasa

Su acción es fungistática y funguicida para algunas especies, entre las ventajas que ofrece es que a concentraciones mínimas permanece activa en la lámina ungueal hasta por 2 semanas, comercialmente existe la presentación en laca recomendada para el tratamiento de onicomycosis leve de etiología dermatofítica ó candidósica.⁶⁷

En un estudio de 456 pacientes, con onicomycosis la aplicación de amorolfina en laca dos veces al día por seis meses, resulto en una tasa de respuesta clínica del 54% a los 3 meses. En todos los casos las onicomycosis eran de corta duración sin afectar el lecho ungueal ni más del 80% de la superficie ungueal.⁶⁸

Alilaminas.

Su estructura consta de dos anillos benceno unidos a un grupo naftil y a uno amino. Son funguicidas y actúan inhibiendo la síntesis de la pared por interferencia con la epoxidación del escualeno. La acumulación del escualeno, ejerce un efecto tóxico aumentando la permeabilidad de la células micóticas

Existen dos agentes de este grupo: la naftifina y la terbinafina. Ambas tienen una actividad moderada contra las levaduras incluyendo *Candida*. Estudios in vitro, demuestran que las especies de *Candida* son más sensibles a los imidazoles que a las alilaminas. Por lo que no son consideradas como el tratamiento primario para candidosis superficiales incluyendo la afección ungueal⁶⁹

Varios.

Derivados de Hidroxipiridonas

Clíclopiroxolamina y rilopirox.

Ambos derivados de las hidroxipiridonas. Su mecanismo de acción implica una inhibición de varias enzimas como catalasa y peroxidasa responsables de la degradación intracelular de peróxidos tóxicos, interfiere con la utilización y transporte de productos necesarios para la síntesis de la membrana celular.

Son efectivas en infecciones causadas por especies de *Candida*, dermatofitos y mohos. Se ha demostrado que tiene actividad bactericida y anti-inflamatoria por inhibición de prostaglandinas.

En onicomycosis se utiliza la presentación en laca de ciclopiroxolamina al 8% su aplicación es diaria y esta indicada en las formás blanca superficial y subungueal distal leve.⁷⁰

TRATAMIENTO SISTÉMICO.

El tratamiento sistémico está indicado en onicomicosis moderadas y graves en las que está afectado el espacio subungueal o bien la infección se extiende hasta la lúnula. También hay que considerar el tiempo de evolución, número de uñas afectadas y si la infección es recurrente o ha tenido resistencia a tratamientos previos.

El primer antifúngico sistémico utilizado para el tratamiento de onicomicosis dermatofítica fué la griseofulvina en el año de 1958 y a principios de 1980 el ketoconazol se utilizó de manera efectiva en onicomicosis candidósica. Sin embargo, ambos tenían ciertas limitaciones en su uso como requerir un periodo terapéutico prolongado con efectos colaterales graves y en algunos casos con recidivas antes de los 2 años.⁷¹

A partir de 1990, se han introducido nuevos agentes antimicóticos que incluyen nuevos azoles como el itraconazol y fluconazol y una alilamina la terbinafina los cuales han demostrado ser más efectivos y seguros.

Antes de seleccionar el tratamiento sistémico es muy importante conocer su mecanismo de acción, farmacocinética, espectro de actividad clínica, efectos colaterales e interacciones con otras drogas.

Griseofulvina.

Mecanismo de acción.

Es un antibiótico no poliénico aislado del *Penicilium griseofulvum*, que inhibe la replicación del DNA y la mitosis en metafase, se une al RNA e inhibe los microtúbulos citoplasmáticos, interrumpiendo el transporte de materiales a la periferia celular y alterando la pared fúngica.⁷²

Espectro de acción

Es fungistático frente a dermatofitos, su actividad ante levaduras y hongos no dermatofitos es casi nula.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y se absorbe en el tracto gastrointestinal a nivel de duodeno principalmente. Los picos máximos a nivel sanguíneo se encuentran a las cuatro horas tras la ingesta de grasas. Se metaboliza en el hígado a 6-metilgriseofulvina.

Llega a la uña a través de la matriz ungueal, tienen una baja afinidad por la queratina por lo que a las 48 horas de suspender el tratamiento no se detecta en la uña. Por esta razón el tratamiento se sostiene hasta la renovación total de la uña, entre seis y doce meses para las manos y hasta dieciocho meses en los pies.

Dosis.

La dosis en onicomycosis por dermatofitos es de 0.5 a 1gr al día vía oral. Con una tasa de curación clínica y micológica baja de aproximadamente entre 40 a 60 % al año de tratamiento. No está indicada en el tratamiento de onicomycosis por *Candida*.

Efectos secundarios

Ocurren en 10 a 15% de los pacientes, son principalmente gastrointestinales y cefalea, también se describen urticaria, fatiga insomnio, confusión mental. Rara vez daño hepático, irregularidades en el ciclo menstrual, parestesias de manos y pies, proteinuria, leucopenia y granulocitopenia. La griseofulvina interfiere con el metabolismo de las porfirias por lo que puede precipitar un ataque de porfiria, ó exacerbar un lupus eritematoso y ser causa de fotosensibilidad.

Contraindicaciones e Interacciones.

Esta contraindicada en falla hepática y interacciona con anticoagulantes, barbitúricos, anticonceptivos y alcohol. Es necesario hacer monitoreo cada 2 meses de pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática.⁷²⁻⁷³

Imidazoles.

Los azoles de primera generación contiene dos nitrógenos adheridos a la estructura azólica. El ketoconazol es el único representante de este grupo.⁶⁵

Ketoconazol.

Mecanismo de acción.

Interfiere en el metabolismo del citocromo P-450 del hongo, bloqueando la conversión de lanosterol en ergosterol, lo que condiciona cambios en la permeabilidad de la membrana y muerte celular.

Actividad clínica.

Es fungistático a concentraciones normales y fungicida a altas concentraciones. Es activo frente a especies de *Candida* y dermatofitos. Se ha comprobado su eficacia en candidiasis ungueales.

Farmacocinética.

El ketoconazol es una base débil prácticamente insoluble en agua, su absorción es gástrica y depende de la acidez. Su concentración sérica máxima es a las 2hrs, circula ligado a las proteínas en un 90-95%. Es lipofílico y queratinofílico, se distribuye en líquidos y tejidos, se encuentran concentraciones detectables en orina, saliva, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, piel y tejidos blandos. Se metaboliza a nivel hepático, su excreción es por heces principalmente, pero en orina se detecta en forma activa hasta en un 4%.⁷⁴

Dosis.

Para onicomycosis es de 200mg/día, se recomienda su ingesta después de las comidas. El tiempo de tratamiento es prolongado ya que penetra a la uña a través de la matriz ungueal. Tasa de curación es del 67% en tiña de las uñas y del 70% para onicomycosis por *Candida*.⁷⁵

Efectos secundarios.

Principalmente es hepatotóxico, el daño hepático se presenta en 1 de cada 10,000 pacientes tratados con ketoconazol, además se asocia con alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito anorexia y dispepsia, a nivel cutáneo prurito, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, puede interferir con la producción de estrógenos endógenos por lo cual ser causa de ginecomastia, disminución de la libido, oligospermia e impotencia.⁷⁶

Contraindicaciones e interacciones

Disminuyen su absorción los antiácidos, anticolinérgicos, bloqueadores H₂ y prostaglandinas. Su metabolismo se puede incrementar con medicamentos que requieren un metabolismo hepático vía citocromo P450 como rifampicina, isoniazida y fenitoína por lo que sus niveles plasmáticos disminuyen. La administración conjunta con antihistamínicos como astemizol y terfenadina puede provocar arritmias ventriculares. El ketoconazol aumenta los niveles sanguíneos de la ciclosporina aumentando su nefrotoxicidad, también aumenta los niveles de anticoagulantes y la toxicidad por etilismo. Se ha publicado un efecto sinérgico con antivirales como el aciclovir. A dosis altas es teratogénico por lo que su uso en el embarazo es restringido.⁷⁷

TRIAZOLES.

Se caracterizan por la adición de un tercer nitrógeno a la estructura azólica, con lo que se consigue mayor potencia, mayor espectro de acción y la disminución de toxicidad e interacciones farmacológicas.⁶⁵

ITRACONAZOL.

Mecanismo de acción.

Inhibición de la 14-alfa desmetilasa de lanosterol, dependiente del sistema enzimático P450, produce una acumulación de 14-alfa metilesteroles y por lo tanto inhibe la síntesis de ergosterol componente principal de la membrana.

Espectro clínico.

Es de amplio espectro fungistático. In vitro es activo contra dermatofitos y levaduras que incluyen las especies de *Candida*, *Pytirosporom*, *Aspergyllus*, *Histoplasma capsulatum*, *H. duboisii*, *Blastomyces dermatifidus*, *Cryptococcus neoformans* y *Sporothrix schenckii*.⁷⁸

Farmacocinética

Su absorción es gástrica, depende del grado de acidez y de la ingesta de alimentos. Se incrementa hasta el doble si se ingiere con alimentos grasos.

Después de su administración oral se encuentran picos máximos séricos a las cuatro horas, se une en un 99.8% a las proteínas plasmáticas principalmente albúmina. Solo el 0.2% de la dosis alcanza líquido cefalorraquídeo y otros fluidos, el resto se distribuye por los tejidos. Su metabolismo es hepático, se conocen más de 30 metabolitos pero el único activo es el hidrox-y-itraconazol. Su vida media es de 21 hrs y de 12 hrs para su metabolito activo. El 54% del medicamento se excreta en las heces y un 34% por orina.⁷⁶

A la uña llega a través del lecho y la matriz ungueal, encontrándose niveles terapéuticos en la parte distal de la lámina ungueal hasta 7 días en uñas de las manos y 14 días en uñas de los pies después de su administración oral. A nivel subungueal, la concentración detectada es dos veces mayor en comparación de la placa ungueal, con el tratamiento continuo los niveles de itraconazol en la unidad ungueal se incrementan; lo anterior a servido como base para las terapias en pulsos del medicamento.⁷⁹

Dosis.

En onicomicosis candidósica se recomiendan los siguientes esquemas:

Manos.

- a).-100mg/día/ por 3-8 meses⁸⁰
- b).-6 semanas de terapia continua de 200mg/día⁸⁰
- c).- terapia en pulsos: 200mg dos veces al día por una semana de cada mes repetir dos pulsos.⁸¹

Pies.

- c).- 200mg/día continuos por 12 semanas⁸²
- d).- terapia en pulsos: 200mg dos veces al día por una semana cada mes, se recomiendan tres pulsos, que mantienen niveles terapéuticos en la uña hasta por 4 meses después de suspender el tratamiento. (concentración mínima terapéutica de 100ng/g).⁸³

En paroniquia candidósica, se recomiendan tres pulsos de 200mg cada 12hrs por una semana cada mes, con lo cual se disminuye el dolor y la inflamación local, obteniendo la curación micológica hasta en un 90% de los casos.⁷⁹

En niños la dosis recomendada es de 5mg por kilo por día por una semana cada mes hasta terminar 3 pulsos.⁸⁴

Efectos secundarios.

Los más comunes son intolerancia gástrica, náuseas y vómito. Con menor frecuencia elevación de los triglicéridos, edema, hipertensión, leucopenia, síndrome nefrótico y elevaciones mínimas de las transaminasas hepáticas. El daño hepático se presenta en uno de cada 500,000 pacientes y se resuelve al discontinuar la terapia.

En pacientes que reciben dosis de 600mg de itraconazol se han presentado fatiga, mareo, hipokalemia, exantema, intolerancia al sol y al calor.

Interacciones y contraindicaciones.

Tanto el itraconazol como su metabolito activo hidroxyl-itraconazol, pueden inhibir en el hombre enzimas del citocromo P-450 principalmente la CIP 3 A 4, a dosis rutinarias.⁸⁵

Disminuyen su absorción todos los bloqueadores H2 y antiácidos, eleva la concentración de fármacos como la ciclosporina, nifedipina, midazolam, metilprednisona, lovastatina, hipoglucemiantes orales, digoxina, alprazolam, warfarina, vincristina, por lo que los efectos colaterales de los mismos aumentan. Disminuyen los niveles de itraconazol: isoniazida, fenitoina, rifampicina. Antihistamínicos H1 como el astemizol y la terfenadina pueden aumentar su concentración y originar arritmias ventriculares graves por lo que la administración conjunta de estos, esta contraindicada.⁷⁷⁻⁸⁵

Aunque no se han observado efectos teratogénicos, esta contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.⁷⁶⁻⁸⁵

FLUCONAZOL

Mecanismo de acción.

Básicamente es el mismo que el itraconazol, es decir la inhibición de la 14-alfa desmetilasa, ocasionando la acumulación de metilesteroles, evitando la formación de ergosterol lo cual modifica las propiedades de la membrana que se vuelve más permeable. También inhibe la síntesis de enzimas oxidativas y peroxidativas, aumentando la concentración de peróxido de hidrógeno en la célula fúngica.⁸⁶

Espectro clínico.

Es fungicida activo contra levaduras principalmente *Candida albicans* y dermatofitos.⁸⁶

Farmacocinética.

Es hidrosoluble de bajo peso molecular y gran estabilidad metabólica, por lo que el pH gástrico ó los alimentos no influyen en su absorción.

Se absorbe aproximadamente el 90% de la dosis, con concentración sérica máxima a las 2 hrs y alcanza un nivel plasmático permanente después de la administración continua por 7 días. Su unión a las proteínas es debil aproximadamente el 10% el resto circula en forma libre, es resistente al metabolismo hepático se excreta sin cambios por la orina y un 2% por heces.

Se distribuye ampliamente por los líquidos corporales, comparándose su concentración en LCR igual que a nivel plasmático, esta característica lo distingue de los otros triazoles. Sin embargo su distribución en tejidos queratinizados es débil. A la uña llega por el lecho y matriz ungueales.⁷⁴⁻⁸⁶

Efectos secundarios.

Principalmente gastrointestinales, dolor, diarrea, nausea y vómito. La elevación de transaminasas se presenta en el 5% de los casos. También se ha reportado trombocitopenia, disminorrea, anorexia y alopecia reversible al discontinuar el tratamiento. En algunos pacientes se ha asociado con necrosis epidérmica tóxica.⁸⁶⁻⁸⁷

Dosis.

Esquemás de 150mg por semana por 6 a 12 meses. Cuando se asocia al tratamiento urea al 40% el rango de curación aumenta del 60% al 80%.⁸⁸

Interacciones y contraindicaciones.

Los anticoagulantes como la warfarina y cumaria, anticonvulsivantes como la fenitoina, hipoglucemiantes del tipo sulfonilureas, se elevan a nivel plasmático. En cambio medicamentos como rifampicina, isoniacida, diuréticos pueden disminuir la disponibilidad del fluconazol. Esta contraindicado su uso concomitante con terfenadina, astemizol ya que se relaciona con arritmias ventriculares. También la ciclosporina, teofilina y zidovudina aumentan su vida media.⁸⁵⁻⁸⁸⁻⁸⁹

Resistencia de especies de *Candida* a los azoles.

El tratamiento de candidosis con fluconazol ha resultado en la emergencia de cepas resistentes al medicamento.

En pacientes inmunodeprimidos, en los que el fluconazol se usa como profiláctico se ha observado un sobrecrecimiento e infecciones por especies de *Candida* principalmente *C. glabrata* y *C. krusei* que son resistentes a tratamiento con fluconazol, el problema aumenta ya que en el 60% de los casos en que existe dicha resistencia hay resistencia cruzada con el itraconazol.^{90,91}

Se sugiere tener ciertas precauciones antes de utilizar los triazoles:

- 1.-Se debe tener la seguridad de que el antifúngico seleccionado sea activo contra el patógeno causal.
- 2.-Se deben evitar las dosis bajas de triazoles para tratar onicomycosis por *Candida* sp.
- 3.-La terapias por tiempos prolongados o de uso profiláctico pueden producir cepas resistentes.⁹¹⁻⁹²

Allilaminas.

Terbinafina.

Mecanismo de acción.

Inhibe la epoxidación del escuateno impidiendo la formación de ergosterol de la membrana citoplasmática fúngica.⁷⁶

Espectro clínico.

Es fungicida y fungistática, *in vitro* es activa contra dermatofitos, *Asperillus sp*, *Scopulariopsis*, *Histoplasma capsulatum*, y otros hongos, sin embargo *in vivo* su mayor actividad es contra dermatofitos, en las especies de *Candida* parece ser útil solo para *C. parapsilosis*.⁹³

Farmacocinética

Es bien absorbida, aproximadamente el 70% de la dosis total, se encuentran picos séricos máximos a las 2hrs de la administración, tiene metabolismo hepático, se conocen aproximadamente 15 metabolitos, su vía de excreción principal es el riñón. Es lipofílica por lo que se distribuye de forma adecuada en la piel, tejido adiposo y uñas. Su vida media es de 90 hrs.^{74,89}

Dosis.

Se recomienda en tiña de las uñas 250mg/día por 12 semanas.⁹³

Para Onicomicosis por *C. parapsilosis* en de 250mg/día por 48 semanas.⁹⁴

Efectos secundarios

Con mayor frecuencia, gastrointestinales con dispepsia, gastritis, diarrea, náusea y vómito. En el 2.7% de los pacientes se presentan exantemas cutáneos, urticaria, prurito. En casos graves puede ocasionar síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica. También se han descrito erupciones pustulosas.

En el 1.2% cefalea, mareos y disminución de la concentración.⁹³

Interacciones y contraindicaciones.

El fluconazol, itraconazol y la rifampicina disminuyen la vida media de la terbinafina, la cimetidina aumenta su vida media, aumenta la actividad de anticoagulantes como warfarina y puede aumentar los efectos nefrotóxicos de medicamentos como ciclosporina por lo que se recomienda monitorizar la función renal. No se recomienda durante el embarazo ni en periodo de lactancia.⁸⁵⁻⁸⁹

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Una de las características que distinguen las células fúngicas de las de mamíferos es la presencia de un polisacárido celular de la pared que contiene quitina, glucano y mananas.

Existen dos fármacos de este grupo el primero o cilofungin, es un inhibidor de la beta-1-3 sintetasa de glucano, es activo contra *Candida albicans*, se administra intravenoso a dosis de 4mg/kg/14 días con buena tolerancia.

El segundo incluye a las nikomicinas y polioxinas ambas drogas bloquean la síntesis de quitina. El Nikomicin Z es el mejor estudiado, se sabe que es activo contra *Candida albicans* y *Coccidioides immitis*.²⁴

Protocolo de estudio

PROBLEMA

¿Qué especies del género *Candida* son productoras de onicomycosis?

Objetivo General.

Correlacionar las especies del género *Candida* con las características clínicas de onicomycosis en pacientes donde el agente causal identificado sea *Candida sp.*, durante el período de junio a octubre del 2000 en el Servicio de Micología del Centro Dermatológico.

Objetivos específicos.

- a) Determinar la población en estudio (pacientes con onicomycosis enviados al laboratorio de micología en los meses de junio a octubre)
 - 1.- Determinar el porcentaje de positividad en el examen directo.
 - 2.- Determinar el porcentaje de positividad de los cultivos
 - 3.- Determinar los agentes causales de onicomycosis según su frecuencia.
- b).- Determinar la muestra de onicomycosis candidósica
 - 1- Clasificar los datos clínicos epidemiológicos.
 - 2.- Determinar el número de uñas afectadas
 - 3.- Determinar la forma de invasión
 - 4.- Determinar las características clínicas de onicomycosis candidósica
- c). Identificación del género *Candida*
 - 1.- Identificar la forma fúngica en el examen directo.
 - 2.- Realizar cultivos y aislamiento de las cepas de *Candida*.
 - 3.- Identificar dermatofitos asociados.
 - 4.- Identificar *Candida albicans*
 - Candiselect, medio de cultivo cromógeno
 - Prueba de filamentación en suero
 - Producción de clamidosporas en medio agar harina de maíz

- 5 – Comparar y determinar las ventajas entre los métodos tradicionales y los nuevos para tipificación de *Candida albicans*
- 6.- Identificación de otras especies de *Candida* por medio de pruebas de asimilación de carbohidratos (MICROSCAN)
- 7.- Correlacionar, las características clínicas de onicomicosis según la especie del género *Candida*

Material y método

Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional

Población objetivo

Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico clínico de onicomicosis que acuden de primera vez a laboratorio de micología de Junio a octubre del 2000

Tamaño de la Muestra

Pacientes con cultivo positivo para el género *Candida*

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico micológico de onicomicosis candidósica
- Hombres y mujeres
- Cualquier edad

Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron tratamiento antimicótico 30 días previos al estudio

Criterios de eliminación

- Pacientes que no se presenten al examen clínico

Metodología

Se incluyeron todos los pacientes referidos de la consulta externa al laboratorio de micología con diagnóstico de onicomicosis y cultivo positivo para *Candida sp* en el periodo de estudio; se registraron los datos personales, clínicos y micológicos indicados en el anexo No 1; se obtuvo una muestra de escama, por raspado de la uña más afectada, con una hoja de bisturí No 15, la toma de muestra se realizó de acuerdo a la forma clínica de invasión ungueal. De dicha muestra se hizo el examen microscópico directo y la siembra en los medios de cultivo.

El examen directo se realizó con KOH al 20% (hidróxido de potasio), en el cual se depositó la escama obtenida, después de pasarla por la flama, se dejó en reposo por tres minutos para esperar que la queratina se reblandeciera y se observó en el microscopio a 10x y 40x buscando blastoconidios y/o filamentos, registrando los datos en el anexo no 2.

El resto de la escama se sembró en cuatro tubos, dos con medio de Sabourau simple y dos de Sabourau con antibióticos, los cuales se mantuvieron a temperatura ambiente, con observación cada 48 horas esperando un tiempo máximo de 21 días el crecimiento. Se consideraron positivos los cultivos en los que se desarrollaron colonias típicas de *Candida* (blancas, lisas, cremosas). a cada colonia se le practicó examen directo, con azul de lactofenol para identificar levaduras.

Las cepas positivas se aislaron, resemebrando en cajas de petri con medio de Sabouraud simple y Sabouraud con antibióticos. Una vez aisladas cada cepa se sembró en medio candidselect, a las 48 hrs se observaron las colonias identificando las de color azul que corresponden a *C. albicans*.

La prueba de filamentación en suero; se hizo con 0.5 cc de suero humano, depositándolo en tubos de ensayo y agregando en cada tubo una cepa, se incubaron a 38°C durante dos horas y se realizó un frotis del suero incubado

identificando la filamentación de las levaduras. Registrando los datos en el anexo no 2

Cada cepa se resembró en cajas de Petri que contenían medio de agar harina de maíz con tween 80 (corn-meal) por medio de estrias profundas, a las 48 hrs se observaron los cultivos directamente en el microscopio con objetivo de 40x agregando azul de lactofenol en todas las estrias, se identificaron los clamidoconidios. Anotando los resultados en el anexo 2.

A las cepas que resultaran negativas a la formación de clamidoconidios se les realizara auxonograma con el medio comercial de MICROSCAN. Identificaremos la asimilación de carbohidratos y se anotaran la especies resultantes.

Variables; forma de evaluación y clasificación

Clinicas

- Sexo: masculino y femenino
- Edad en años
- Ocupación: Profesionista, estudiante, ama de casa, obrero, comerciante panadero, mesero, empleado, artista.
- Enfermedades concomitantes: si, no
- Forma de invasión: diagnóstico clínico
 - Paroniquia micotica crónica
 - Onicomicosis subungueal proximal
 - Onicomicosis blanca superficial
 - Onicomicosis distal y lateral
- Uñas afectadas: manos y pies
- Evolución: en meses
- Tratamiento previo: tópicos y sistémicos

Micológicas

- Forma parasitaria en el examen directo: filamentos, blastoconidios blastoconidios y filamentos o negativo
- Pruebas de identificación de *Candida albicans* por: candiselect, tubo germinativo y corn-meal + tween 80
- Prueba de asimilación de carbohidratos para identificación de *Candida* especie: (MICROSCAN) *guilliermondii*, *parapsilosis*, *kruseii*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *stellatoidea*.
- Dermatofitos asociados: *T. rubrum*, *T. mentagrophytis*, *T. tonsurans* y *M. gypsum*

Análisis estadístico.

Establecer frecuencias simples, promedios y medidas de dispersión en las variables antecedentes, estimar frecuencias de las características clínicas de la onicomicosis candidósica, establecer la correlación entre la especie parasitaria y dichas características, comparar la eficacia de las pruebas tradicionales (tubo germinativo y producción de clamidosporas) y el nuevo método enzimático candiselect.

Riesgo de la investigación.

La investigación implica un riesgo mínimo ya que se emplearán solo las muestras obtenidas por raspado ungueal.

Recursos humanos.

Dra Ma del Carmen Padilla Desgarenes. Jefa del departamento de Micología.

QFB Samuel Reynoso Rangel.

QFB Sara Acosta Salaya.

QFB Arlen Bravo Araus.

Dra Karla Denise Castro Méndez. Residente del 4º año de dermatología.

Resultados

En el año del 2000, se registraron en el laboratorio de micología 392 pacientes con diagnóstico clínico de onicomycosis de manos y pies. De los cuales se tomaron 275 (70%) durante los meses de junio a octubre como población en estudio, para identificar el agente causal y determinar una muestra relacionada al género *Candida* que nos permita correlacionar la especie con las características clínicas de onicomycosis, objeto de este estudio.

Examen micológico

Se practicó examen directo en todos los casos, de los cuales fueron positivos 197 y 78 negativos

Tabla 6

Examen directo	Positivos	Negativos	Total
No de caso	197	78	275
%	71.6%	28.4%	100%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 1

Cultivo

En todos los casos se realizaron cultivos en medios de Saboraud simple y Saboraud con antibiótico obteniendo los siguientes resultados

Tabla 7

Cultivos	Positivos	Negativos	Total
No de casos	134	141	275
%	48.7%	51.3%	100.0%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000

Etiología

En los 134 casos con cultivo positivo se identificó en base a las características de la colonia y su morfología microscópica el agente causal, encontrando la siguiente frecuencia

Tabla 8

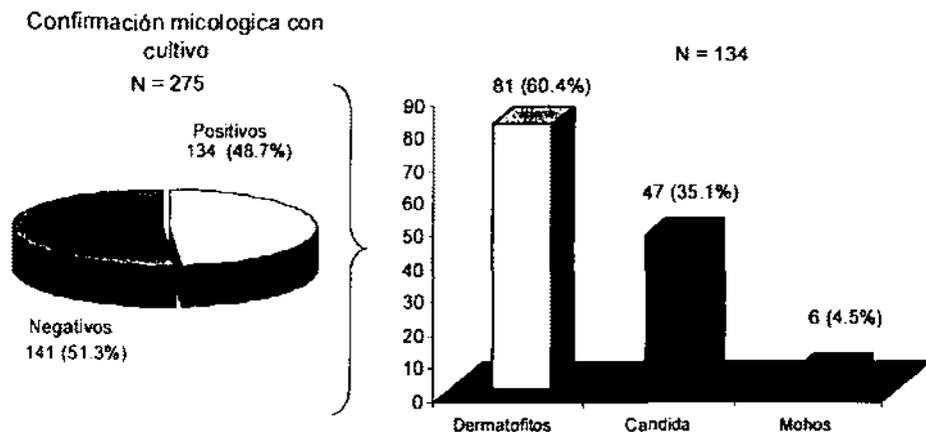
Etiología	No de casos	%
Dermatofitos		
<i>T. rubrum</i>	74	55.2%
<i>T tonsurans</i>	4	3.0%
<i>T mentagrophytes</i>	1	0.7%
<i>M gypseum</i>	1	0.7%
<i>M canis</i>	1	0.7%
Total	81	60.4%
<i>Candida</i>	47	35.1%
Mohos	6	4.5%
Total	134	100.0%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000

81 casos (60.4%) correspondieron a dermatofitos, ocupando el segundo lugar las especies de *Candida* con 47 casos (35.1%) y en 6 restantes (4.5%) fueron mohos específicamente *fusarium sp.*

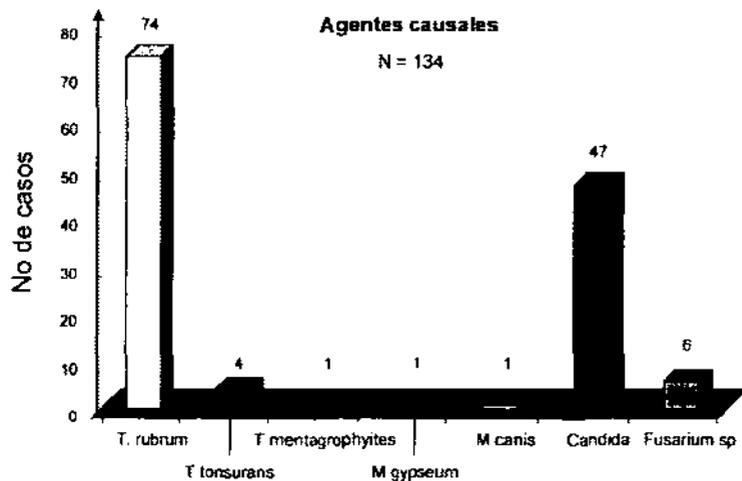
En los casos por dermatofitos, el *Trichophyton rubrum* se aisló en 74 muestras (55.2%), en 5 se asoció a *C. albicans* seguido de *T tonsurans* en 4 casos (3.0%) los tres casos restantes correspondieron a *T. Mentagrophytes*, *M gypseum* y a *M canis* con un caso respectivamente.

Etiología



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 2



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 3

Onicomycosis candidósica

En 47 casos se aisló *Candida sp.*, lo que corresponde al 35% de los casos, de estos, se presentaron al examen clínico 30 pacientes que son los que se incluyeron en el estudio.

Descripción clínica-epidemiológica del grupo en estudio

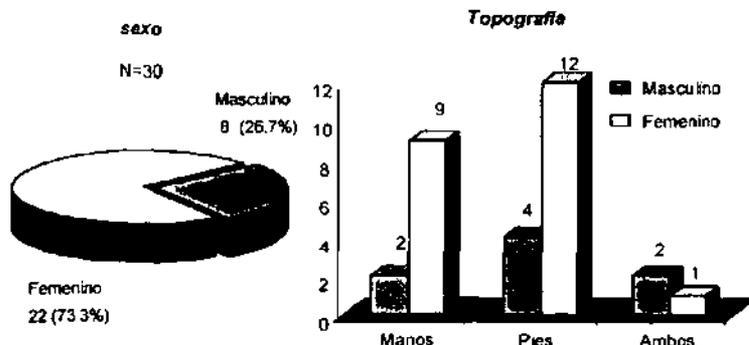
Sexo

El sexo más afectado fue el femenino con 22 casos los 8 restantes fueron hombres con una relación 3:1. La topografía en las mujeres fue 9 casos en manos 12 en pies y una en ambos, en los hombres 2 en manos, 4 en pies y 2 en ambos

Tabla 9

Sexo	Masculino	Femenino	Total
Manos	2	9	11
Pies	4	12	16
Ambos	2	1	3
Pacientes	8	22	30
%	27%	73%	100%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 4

Edad

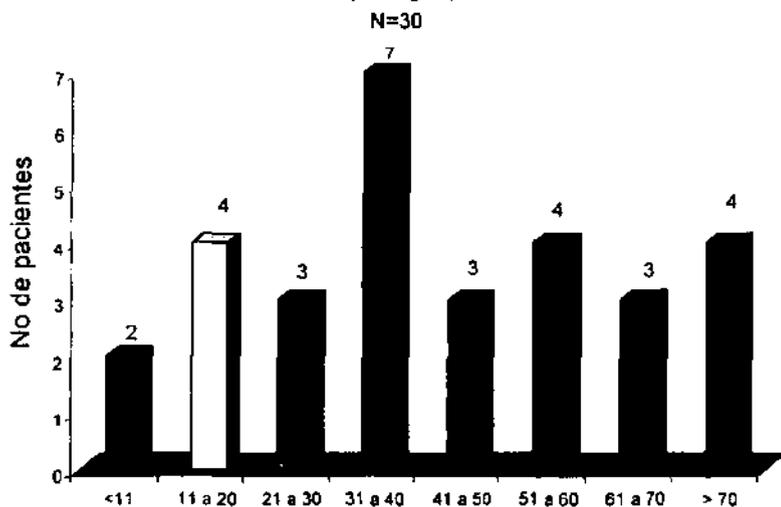
La escala de edad fue muy amplia desde 1 a 89 años, con un promedio de 43. La distribución de frecuencia de acuerdo a los grupos de edad es semejante lo que indica que no hay relación con la edad

Tabla 10

Edad	<11	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	> 70	Total
Pacientes	2	4	3	7	3	4	3	4	30
%	6.7%	13.3%	10.0%	23.3%	10.0%	13.3%	10.0%	13.3%	

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

Distribución por grupos de edad



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 5

Ocupación

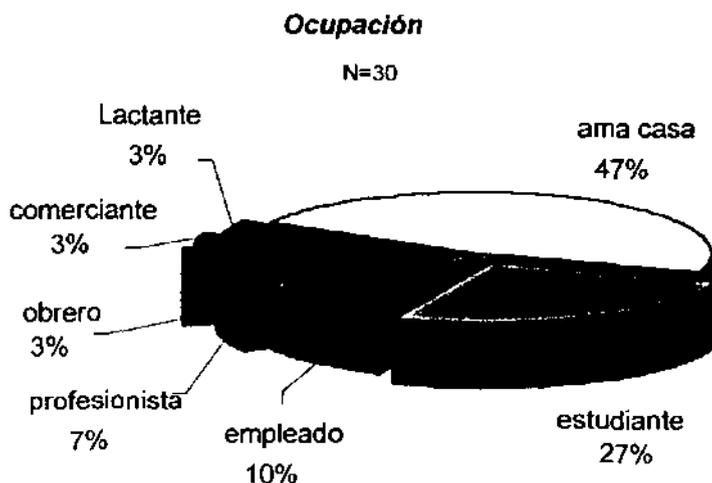
Las amás de casa ocuparon la mayor frecuencia con 14 casos, lo que pudiera relacionarse con el contacto continuo del agua y detergentes en uñas de manos y el uso de calzado de material sintético que cuando se asocia a hiperhidrosis produce humedad y calor lo que facilita la parasitación de las uñas.

Seguido de los pacientes que realizan alguna actividad manual como músicos, pintores, escultores y estudiantes, en menor frecuencia encontramos un obrero, y un comerciante. Un caso en especial fue el de un lactante mayor que tenía el hábito de llevarse los dedos a la boca, siendo esto la fuente de infección.

Tabla 11

Ocupación	ama casa	estudiante	empleado	profesionista	obrero	comerciante	Lactante	Total
No casos	14	8	3	2	1	1	1	30
%	46.7%	26.7%	10.0%	6.7%	3.3%	3.3%	3.3%	

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 6

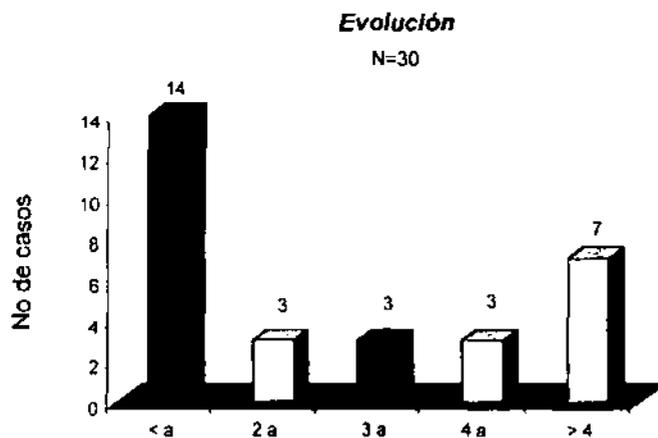
Tiempo de evolución

El tiempo de evolución fue muy variable desde 1 mes a 20 años con un promedio de 3 años, en 14 casos (46.7%) la evolución fue menor a un año y 16 pacientes (53.3%) consultaron después de un año de evolución, esto puede ser secundario a la falta de tratamiento adecuado y/o descuido por parte del paciente.

Tabla 12

Años	Casos	%
< 1	14	46.7%
2 a	3	10.0%
3 a	3	10.0%
4 a	3	10.0%
> 4	7	23.3%
Total	30	

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 7

Tratamiento previo

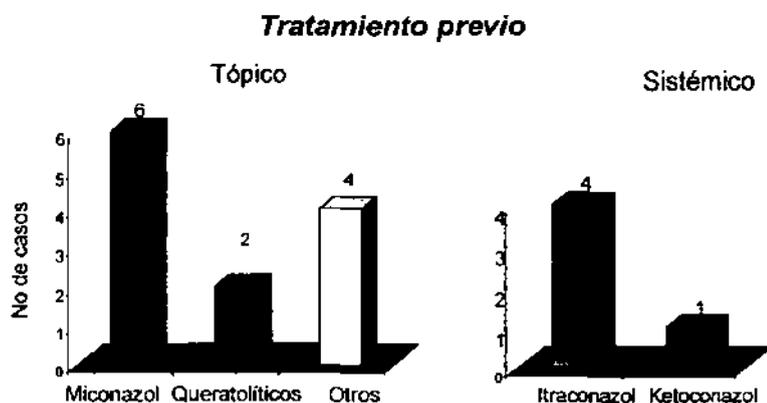
5 pacientes recibieron tratamiento sistémico con itraconazol a dosis de 100 mg al día por un tiempo máximo de 4 meses y un paciente recibió ketoconazol 200 mg al día por un mes en todos los casos sin mejoría.

En cuanto al tratamiento tópico 6 pacientes se aplicaron miconazol crema una vez al día por un tiempo máximo de 2 años, queratolíticos por 4 meses 2 pacientes, y otros (remedios caseros, antibióticos) 4 casos.

Tabla 13

Tópico			Sistémico		
Tratamiento	Casos	tiempo	Tratamiento	Casos	Tiempo
Miconazol	6	2 años	Itraconazol	4	4 meses
Queratolíticos	2	4 meses	Ketoconazol	1	1 mes
Otros	4	< 1 año			

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 8

Nota: Todos los pacientes suspendieron tratamiento 30 días previo al examen micológico

Enfermedades concomitantes.

En nuestro estudio no establecimos una relación directa entre la onicomicosis y otra enfermedad concomitante, 19 casos (63.3%) no tenían enfermedad conocida por el paciente y 11 pacientes (36.7%) refirieron las siguientes:

Tabla 14

Enf. Concomitantes	No de casos
Acné	1
Atopia	1
Diabetes mellitus tipo II	1
Glaucoma	1
Gota	1
Hipertensión	1
Psoriasis ungueal	2
Sinusitis	1
Tiña de pies	1
Uña en pinza	1
Total	11

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

Un caso de psoriasis ungueal se asocio a onicomicosis mixta por *T rubrum* y *Candida albicans*.



Foto 30 y 31 Paciente masculino de 40 años con 5 años de evolución presenta uña en pinza en la que se observa paquioniquia discreta y leuconiquia en la uña del primer orjejo derecho

Uñas afectadas

En nuestro estudio se encontró que 16 pacientes (53%) presentaban afección en las uñas de los pies, 11 (37%) en las manos y 3 (10%) en ambos a diferencia con lo reportado en la literatura. Las uñas más afectadas fueron en manos pulgar, índice y medio, en los pies la uña del primerortejo, no se encontró diferencia significativa en cuanto a los miembros derecho e izquierdo.

Tabla 15

Manos	Derecha	Izquierda	Total
Pulgar	6	8	14
Índice	7	6	13
Medio	5	8	13
Anular	6	5	11
Mefique	3	3	6
Total	27	30	57
Pies			
Primerortejo	17	13	30
Segundoortejo	4	5	9
Terceroortejo	4	5	9
Cuartoortejo	6	5	11
Quintoortejo	6	7	13
	37	35	72

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

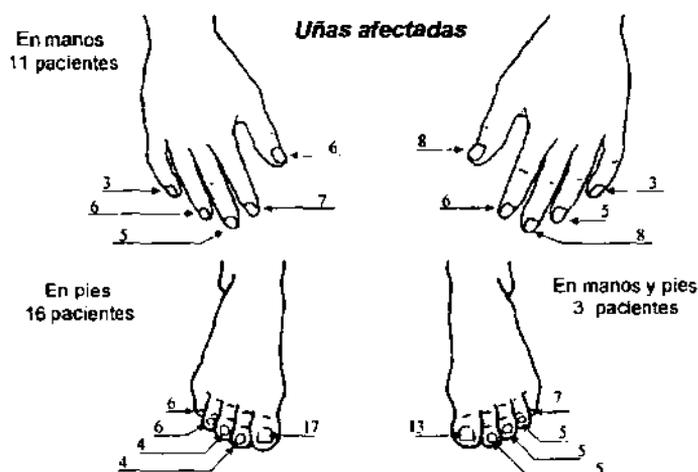


Figura 8

Foto 32

Paciente femenino de 25 años que presenta afección distal y lateral con paquioniquia discreta y cambio de coloración a lo largo de la lámina ungueal en proximidad al borde lateral externo con un año de evolución



Foto 33

Paciente femenino de 53 años, con afección en uñas de manos y pies con 6 años de evolución



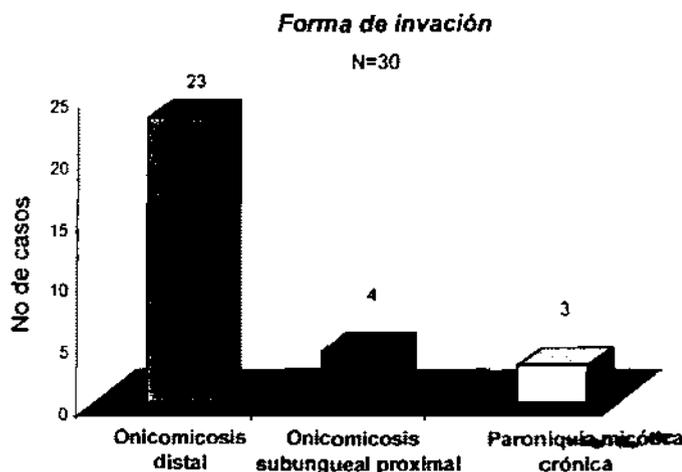
Forma de invasión

La forma de invasión que encontramos en primer lugar con 23 (77%) casos fue la onicomicosis distal, seguida de la subungueal blanca proximal en 4 casos y 3 casos de paroniquia. A continuación se lista en orden de frecuencia los diferentes tipos de invasión ungueal.

Tabla 16

Forma de invasión	Dx clínico	%
Onicomicosis distal	23	77%
Paroniquia micótica crónica	3	10%
Onicomicosis subungueal proximal	4	13%
Total	30	100%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 9

Características clínicas

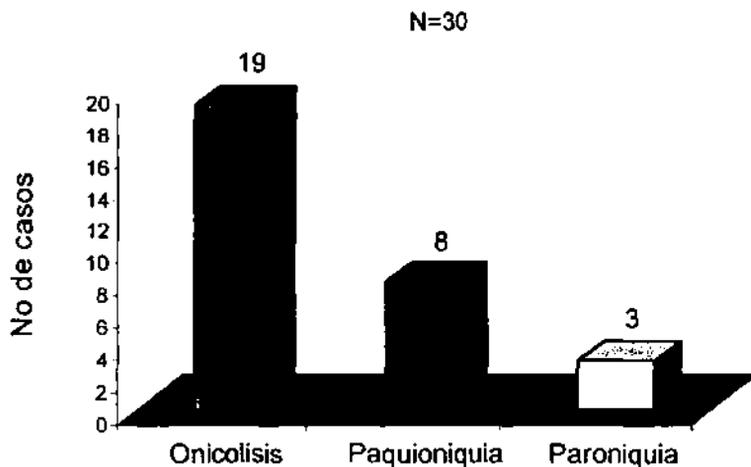
Hubo predominio de onicolisis con 19 (63.3%) casos, seguido de la paquioniquia con 8 (26.7) y 3 (10%) de paroniquia

Tabla 17

Características clínicas	Onicolisis	Paquioniquia	Paroniquia	Casos
No de caso	19	8	3	30
%	63.3%	26.7%	10.0%	100.0%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

Características clínicas



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 10

Foto 34

Onicosis

Separación de la lámina ungueal



Foto 35

Paquioniquia

Aumento del grosor de lecho ungueal con onicosis secundaria

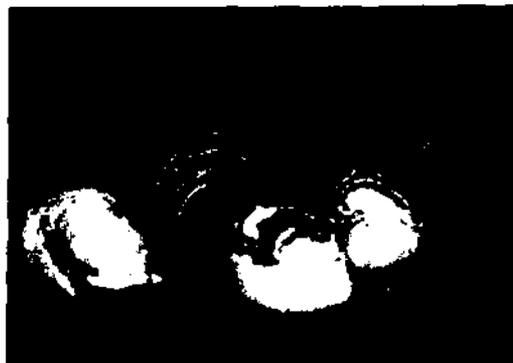


Foto 36

Paroniquia crónica

Eritema e inflamación de los bordes ungueales con distrofia total de la lámina ungueal



Pruebas de identificación

Examen directo en onicomicosis candidósica

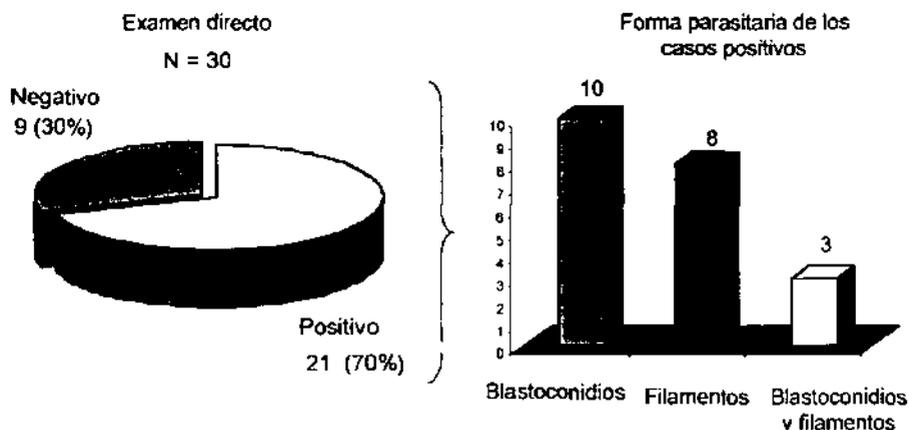
De las 30 muestras procesadas con KOH al 20%, se identificaron los elementos fúngicos en 21 casos lo que representa el 70%, Negativos 9 (30%). Las formás identificadas fueron las siguientes:

Tabla 18

F. Parasitaria	Positivos	Negativos
Blastoconidios	10	
Filamentos	8	
F y B	3	
Total	21	9
%	70%	30%

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

Identificación de la forma parasitaria en el examen directo de onicomicosis candidósica



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 11

Cultivos

Las 30 muestras se sembraron en cuatro tubos, (dos con medio de Saboraud simple y dos con Saboraud con antibióticos), todas se desarrollaron en ambos medios.

Para considerar positivo el desarrollo, seleccionamos las cepas con más de cuatro colonias en el total de los medios de cultivo.

En nueve casos, el examen directo inicial se reporto negativo y el cultivo fue positivo.



Foto 37 Desarrollo en Sabouraud simple y con antibióticos.

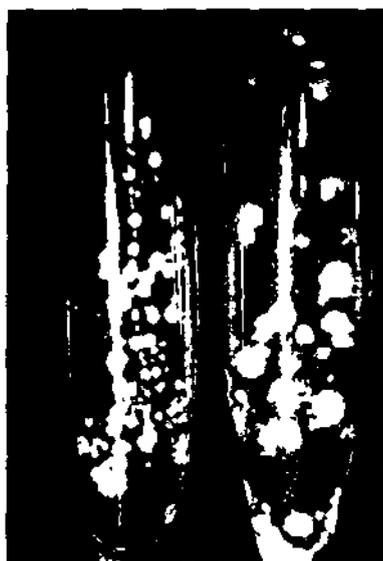


Foto 38 Acercamiento de las colonias, lisas, blancas de aspecto céreo.

Dermatofitos asociados

Se identificó por las características de la colonia y la morfología microscópica el desarrollo de *Trichopyton rubrum* en 5 primocultivos (16.5%) en asociación con *Candida albicans*, dicha asociación se estableció con la repetición de toma de muestra y siembra en dos ocasiones.

En tres casos la forma fue distrofica total en uñas de los pies, un caso de psoriasis y un caso de uña en pinza en el pie.



Foto 39 Asociación de *T. rubrum* y *C. albicans*. (observese la morfología macrocópica de la colonia rugosa, cremosa correspondiente a la levadura y la blanca algodonosa propia del dermatofito)



Foto 40 Segunda siembra en Sabouraud con antibióticos. Obsérvese el reverso de la colonia rojo vinoso)

Foto 41

Paciente femenino de 50 años que presenta en uñas de manos invasión proximal subungueal con onicolisis y en uñas de pies la forma distrofica total con paquioniquia



Foto 42

Misma paciente. Observese los cambios de coloración del blanco al negro, cultivos positivos *Candida albicans* más *T. rubrum*



Foto 43

Paciente femenino de 16 años con diagnóstico de psoriasis en placas, en uñas de las manos onicomicosis distal y lateral con onicolisis, se aislaron en los cultivos *Candida albicans* y *T. rubrum*



Identificación de *Candida albicans*

Candiselect

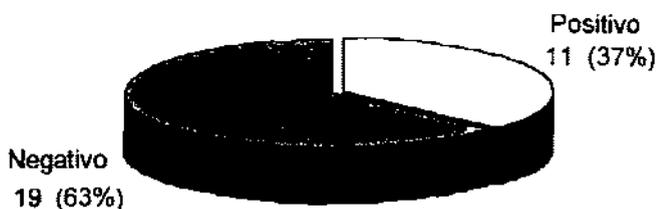
Once cepas de los casos estudiados, fueron positivas con el desarrollo de colonias azules que identifican la especie *albicans*

Tabla 19

Candicele	Positivo	Negativo	Total
Cepas	11	19	30
%	36.7%	63.3%	

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio – Octubre del 2000

Identificación de *Candida albicans* por candiselect



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gráfica 12

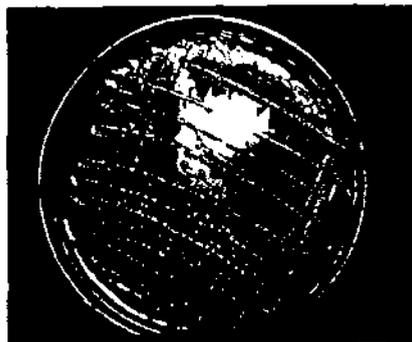


Foto 44 Candiselect positivo

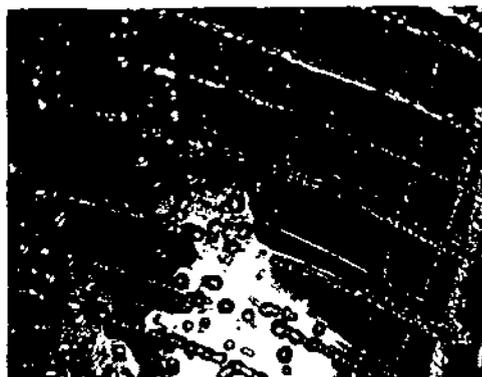


Foto 45 Acercamiento de las colonias

Filamentación en suero.

Se realizó la prueba con suero humano, identificando en las 30 cepas la producción de tubo germinativo a las dos horas de incubación

Foto 46
Filamentación de *C albicans*
Brote de micelio



Foto 47
Formación de micelio a las dos
horas de incubación



Identificación de clamidosporas

Las 30 cepas se resembraron en agar harina de maíz (corn meal) adicionado con tween 80, por medio de estría profunda, después de 48 horas se agregó azul de lactofenol a lo largo de la estría, procediendo a la observación directa del cultivo en el microscopio con objetivo de 40x, se identificó en todas la producción de clamidosporas característica de *Candida albicans*.

Foto 48
Aspecto microscópico con blastoconidios
filamentos verdaderos y clamidosporas
terminales



Foto 49
Pseudofilamentos, filamentos verdaderos
clamidosporas terminales
Observe la doble pared en las
clamidospora



Comparación de resultados en la identificación de *Candida albicans*

Al comparar los resultados de las pruebas tradicionales de identificación de *Candida albicans*, con el nuevo método denominado candiselect. Encontramos que por este método las falsas negativas fueron del 58% de los casos, a diferencia de los métodos tradicionales en donde se identificó la especie *albicans* en todos los cultivos

Tabla 20

Pruebas	Candiselect	Tubo germinativo	Producción de clamidosporas
Positivo	11	30	30
Negativo	19	0	0
falsas negativas	58%		

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000

Correlación de especie de *Candida* con las características clínicas de onicomicosis

En nuestro estudio la única especie que identificamos fue albicans en los 30 casos y la correlación es la siguiente. La forma de invasión que predominó fue la onicomicosis distal y lateral, en la cual 15 casos presentaron onicolisis y en 8 casos el engrosamiento de la lámina ungueal, con menor frecuencia con 4 casos la onicomicosis blanca subungueal proximal con onicolisis y 3 casos de paroniquia micótica crónica.

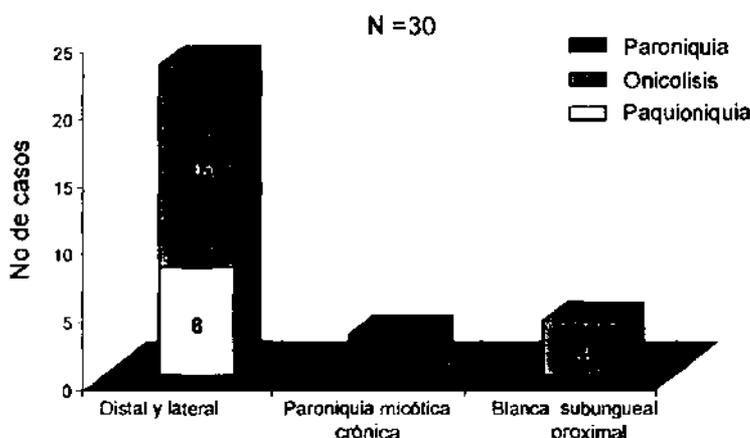
La forma distrofica total se observó en 6 casos, 5 de ellos con paquioniquia y un caso con onicolisis

Tabla 21

Forma de invasión	Paquioniquia	Onicolisis	Paroniquia	Casos
O. Distal y lateral	8	15		23
Paroniquia micótica crónica			3	3
O. Blanca subungueal proximal		4		4
Total de casos	8	19	3	30

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio - Octubre del 2000

Características clínicas de onicomicosis por *Candida albicans*



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP Junio a Octubre del 2000

Gáfica 13

CASOS

Caso no 1

Número micológico 672-00

Paciente femenino de 17 años, presenta onicomycosis distal que avanza hacia la lúnula afectando la uña en su eje transversal, con un año de evolución. En el examen directo se observaron blastoconidios abundantes, el cultivo en candiselect fue negativo, tubo germinativo y clamidosporas positivo reportándose *Candida albicans*.



Foto 50 Onicosis distal



Foto 51 acercamiento de la uña

Caso no 2

Número micológico 340-00

Paciente masculino de 60 años de edad con onicomicosis distal y lateral con paquioniquia que afecta los primeros orjejos, había recibido tratamiento previo con itraconazol sin respuesta satisfactoria por lo que fué enviado al laboratorio, el examen directo fue negativo, candiselect negativo, tubo germinativo y corn meal positivos para *Candida albicans*



Foto 52

Caso No 3

Número micológico 735-00

Paciente femenino de 89 años con afección de las uñas de las manos. Presenta paroniquia crónica de un año de evolución sin tratamientos previos, el examen directo con blastoconidios. Candiselect, tubo germinativo y corn meal positivos para *Candida albicans*. Es característica de la afección por *Candida* que inicia en los bordes ungueales y secundariamente afecta la lámina ungueal.



Foto 53

Caso No. 4

Número micológico 763-00

Paciente masculino de un año de edad, con el habito de llevarse las manos a la boca presenta paroniquia crónica con afección de los bordes ungueales del dedo indice y medio y afección de la lámina ungueal en forma distal, todas las pruebas identificaron *Candida albicans*



Foto 54

Caso no 5

Número micológico 703-00

Mujer de 50 años ama de casa que presenta onicomycosis blanca subungueal proximal de 8 años de evolución, clínicamente se aprecia manchas blancas en el primero y segundo ortejos que iniciaron en el borde proximal al nivel de la lúnula. Además tenía tiña de los pies. Las pruebas para identificación de *Candida albicans* fueron positivas



Foto 55

Conclusión

En la muestra de estudio encontramos a las levaduras del género *Candida* como causales del 35% de los casos de onicomycosis, coincidiendo con estudios previos realizados en México. Se identificó en el 100% de los casos la especie *albicans* por lo que no fue necesario realizar las pruebas para tipificar otras especies.

Discusión

En relación al sexo encontramos un predominio en las mujeres con una relación 3:1, lo cual puede tener como causa la población de consulta del CDP y la ocupación de las mismas.

Las amas de casa fueron el grupo con mayor frecuencia, por lo que consideramos esta actividad es de alto riesgo para adquirir esta infección por *Candida* dada las condiciones de humedad y manejo de productos químicos irritantes por este grupo.

En la asociación con otras enfermedades solo una de interés fue la psoriasis ungueal que se presentó en dos casos, uno asociado a *Candida albicans* y el otro con *Candida albicans* y *T. rubrum*.

Las uñas más afectadas fueron la de los pies (53%), predominando en el primer dedo, consideramos que este resultado se debe a que los pacientes captados representan casos de difícil diagnóstico o bien que no han tenido una respuesta satisfactoria a tratamiento convencional para dermatofitos por lo que el clínico solicita el examen micológico, además de los ya mencionados factores favorecedores como el calzado sintético y la hiperhidrosis. En las uñas de las manos 11 casos (37%) predominando en el dedo medio, tres pacientes tenían afectadas tanto uñas de pies como de manos.

Clinicamente encontramos un predominio de la forma distal con onicolisis en 15 casos esto ya se ha reportado previamente en la literatura y en nuestro estudio supera con mucho las denominadas formás clásicas de invasión por *Candida*

La asociación a *T. rubrum* en cinco casos (16.5%) en nuestros pacientes se aisló de muestras obtenidas de las uñas de los pies y en un caso de psoriasis ungueal en las manos, por lo que consideramos que *Candida* se agrego en forma secundaria y corresponde a los casos con paquioniquia.

En cuanto a las pruebas de identificación de *C albicans* en nuestro estudio, el candiselect no fue eficaz en comparación con las pruebas tradicionales de identificación de *Candida albicans* con un alto porcentaje de falsas negativas 19 casos (63%) además de ser un medio de cultivo costoso y de difícil adquisición. La ventaja que ofrece es que cualquier dermatólogo puede identificar de forma macroscópica la coloración azul de la colonia aún sin tener experiencia en el laboratorio de micología

Fecha _____

Nombre del paciente: _____

No micológico _____ No estudio _____ No Expediente _____

Edad _____ Sexo _____ Ocupación _____

Residencia _____

Enfermedades asociadas: _____

2. -Diagnóstico clínico: Paroniquia micótica crónica.
Onicomicosis subungueal proximal
Onicomicosis blanca superficial
Onicomicosis distal y lateral
Onicomicosis distrófica total.

3. - Uñas afectadas: _____

4. Evolución (meses) _____

5. -Tratamiento previo: -

Antimicótico tópico _____ Antimicótico Sistémico _____ Otros _____

Especificar: _____

Tiempo de aplicación previa al estudio _____

Comentarios _____

6. - Paroniquia: Sí No

7. -Paquioniquia: Sí No

8. -Onicolisis: _____

9. -Onixis: _____

10. -Color: (Subrayar) Blanco _____ Negro _____ Amarillo _____ Verde _____

RECOPIACIÓN DE RESULTADOS.

No Estudio _____ Nombre: _____

No Micológico _____

EXAMEN DIRECTO:

Blastoconidios _____ Filamentos _____ B/F _____ Negativo _____

CULTIVO CANDICELE.

Positivo _____ Negativo _____

TUBO GERMINATIVO:

Positivo: _____ Negativo _____

CORN-MEAL:

Clamidosporas _____

Filamentación: _____

Blastoconidios _____

MICROSCAN.

Candida guilliermondii _____

Candida parapsilosis _____

Candida krusei _____

Candida tropicalis _____

Candida pseudotropicalis _____

Candida stellatoidea. _____

Dermatofitos asociados: _____

Tratamiento administrado: _____

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Clark R, Madani S y Bettencourt M. Cirugía de uñas. Clin Dermatol. 1998;1:151-172.
- 2.- Tosti A and Piraccini B. Biology of nails. En Fitzpatrick's Eds. Dermatology in general medicina 5thed. USA. Mc Graw-Hill 1999;1:239-244.
- 3- Puig Sanz. Onicomycosis. Barcelona. Edika Med. 1996;5-13.
- 4.- Rios L. Onicomycosis dermatofítica en niños tratada con terbinafina. Tesis de postgrado CDP. DF. 1996;5-13.
- 5.- Lever W. Histopatología de la piel. 7^a ed. Buenos aires. Inter Médica 1991; 11-41.
- 6.-Armijo M. Dermatitis por hongos 1987 Ed Médica Internacional, S.A.- .
- 7.-Zaias N. Onyche Mhomycosis. Dermatol clin 1985;3:445-460.
- 8.-Rippon J. Tratado de Micología Médica.3^a ed.U.S.A. Interamericana Mc Graw-Hill.1988;574-678
- 9.- López R. Micología Médica Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio.1^a ed México D.F. Editorial Trillas S. A. de C.V. 1995 99-107.
- 10.-SummerbellRC. Epidemiology and ecology of onychomycosis Dermatol 1997(1);3236-39.
- 11.- Midgley G, Moore M, Cook J. et al. Mycology of nail disorders. JAAD 1994;31: 568-574
- 12.-Arenas R. Onicomycosis aspectos clínico epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. Gac Med Mex. 1990;126(2):8-91
- 13.-Reynoso S. Experiencia de 10 años en el laboratorio de Micología delCDP. 1996;5:5-10.
- 14.-Padilla M. Laboratorio de Micología. Rev CDP. 1997;6:182-185.
- 15.-Hazen L. New and emerging yeast pathogens.Clin Microbiol Rev.1995;8(4):462-78.
- 16.-Staberg B, Gammelfolt M, Onsberg P. Onychomycosis in patients with psoriasis.Acta Derm Venerol. 1983;63:436-43.

- 17.-Aristimuño M, Arenas R, Rubalcaba P y cols. Onicomicosis en pacientes diabeticos tipo 2 ambulatorios. Datos clínico-epidemiologicos tratamiento con bifonazol-urea. *Dermatología Rev Mex* 2000;44:60-8.
- 18.-Muñoz H, Leyva J, Arenas R. Onicomicosis. Su frecuencia en pacientes con psoriasis. *Dermatología Rev Mex* 1999;43:41-45.
- 19.-Saéz M, Monroy E, Arenas R. Onicomicosis Mixtas. Comunicación de 26 casos. *Dermatología Rev Mex* 1999;43:208-212.
- 20.-Lewis. *Introduction to Medical Mycology* 4a ed U.S.A. 1958:149-164.
- 21.- Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 1ª ed. México Nueva editorial Interamericana, Sa de CV. 1993 223-233.
- 22.-Dubos J. *Bacterial and Mycotic infections of man*. In *Medical Mycologi*. Conant. 2a ed U.S.A. Lippincatt company editors. 1952:661-665.
- 23.-André J and Achten G. Onychomycosis. *Int J. Dermatol* 1987;26:481-490.
- 24.- Segal E, Trygerman O, Go u et al. Adhesión of *Candida albicans* a epithelial cell:effect of antimycotics. *J. Mycol Med* 1997;7:71-76
- 25.-Kennedy M, Calderone R, Cutler J et al. Molecular basis of *Candida albicans* ahesion. *J Med and Vet Micol* 1992;30(1):95-122.
- 26.-Rüchel R, Bernardis F, Ray T et al. *Candida* acid proteinase. *J Med and Vet Micol*. 1992;30(1)123-132.
- 27.-Moudni B, Rodier M, Babin P et al. Metallopeptidase in *Candida albicans* : inmunolocalization in yeast. *J Mycol Med* 1997;7:5-9.
- 28.-Howar D. 1981. Mechanisms of resistance in the systemic mycoses. Chaper 19. In Nahmias,A.J. and R.J. O'Reilly eds. *Immunology of human infections*. New York, Plenum press, 475-494.
- 29.-Fafutis M y Guillén V. Respuesta inmunitaria en las micosis. *Dermatología Rev Mex* 1999;43(S):54-61.
- 30.-Zaiias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972;105:262-274..
- 31.-Negroni R. Estudio de la flora micótica en 100 casos de onicolosis *Dermatol Iber Lat Amer*. 1971; 13: 353-363.
- 32.- Dompmarten D, Dompmarten A, Delvo A et al. Onychomycosis in AIDS; clinical and laboratory findngis in 62 patienst. *Int. J. Dermatol* 1990;29:337-9.

- 33.-Rongioletti F, Persi A, Tripodi S. Proximal white subungueal onychomycosis. A sing of in inmunodeficiency. JAAD 1994;30:129-130.
- 34.- Du Vivier. Atlas de Dermatología clínica. 2ª ed. España Mosby 1995 23.1-23.5.
- 35.- Baran R, Hay R, Tosti A et al. A new classification of onychomycosis. Br J. Dermatol 1998;139:567-571.
- 36.- Sregfried Nolting and Klaus Fegeler. Micología Médica. 3a ed. U.S.A. Springer-Verlang editors. 1987:62-70.
- 37.-Odds F, Evans E et al Prevalence of pathogenic yeast and humoral antibodies to *Candida* in diabetic patients. J.Clin Pathol1978;31:840-844.
- 38.-Jaffe R. Onychomycosis: Recognition, Diagnosis and Management (Clinical Review) Arch Fam Med 1998;7(6):587-592.
- 39.-Pierard G, Arrese J, Bertrand C et al. Microscopic diagnosis of onychomycosis. Ann Dermatol Venerol. 1994;121:25-29.
- 40.-Liu H, Lee D, Wong C et al. KONCPA: a new method for diagnosis of tinea unguium. Dermatology. 1993;187:166-168.
- 41.-Elewski B. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. JAAD 1996;35(sup):6-9
- 42.-Pierard G, Arrese J, De Doncker P et al. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. JAAD 1996;34:273-277.
- 43.-Segretain S, Drouhet E and Mariat F. Micosis de la piel y las mucosas. En Diagnostico de Laboratorio en Micología Médica. París. Ed Prensa Médica Mexicana. 1966:50-62.
- 44.-Vidotto V, Perotti D, Qiangqiang Z et al. Correlation between chlamydosporulation and phospholipase production in *Candida albicans*. J. Mycol Med 1994;4:154-156.
- 45.-Kreger- Van Rij, N.J.W. ed.1984. The yeasts. Ámsterdam, Elsevier Science Publications B.V.
- 46.-Meyer, S.A. 1979. DNA relatedness between physiologically similar strains and species of yeasts of medical and industrial importance. In Garatini S.S. Paglialunga and N.S. Scrimshaw eds. Milan Italy, New York Pergamon Press, 13-19.

- 47.-Scher RK, Ackerman AB. Subtle clues to diagnosis from biopsies of nails: the value of technique. *Am J. Dermatopathol.* 1980;2:55-56.
- 48.-Arrese J, Pierard F, Greimers R. Et al. Fungy in onychomycosis: a study by immunohistochemistry and dual flow cytometry. *J.Eur Acad Dermatol Venerol* 1995;4:123-30.
- 49.- Miller J and Quarles J. Flow citometry identification of microorganisms by dual staining with FITC and PI *Cytometry* 1990;11:667-675.
- 50.- Alomar A, Alegre M, Romani J. *Manual de patología ungueal.* J.R. Prous ed. Barcelona 1994.
- 51.-Tosti and Piraccini. Treatment of Common nail disorders. 2000; 18:339-348.
- 52.-Baran R, Dawber R. *Diseases of nail and their management.* Second edition. Blackwell Sc. Publications Oxford 1994.
- 53.- Padilla D. *Diagnóstico diferencial en onicomycosis.* Laboratorios Pfizer S.A de C.V. Impreso México 2000.
- 54.- Unamuno P y Hernández A. *Diagnostico diferencial de las enfermedades ungueales.* 1999;14:367-372.
- 55.-Scher RK, Coppa L. Advances in the diagnosis and treatment of onychomycosis. *Hospital Medicine* 1998;34(4):11-14.
- 56.-Baran R. Congreso Mundial de Dermatología, Simposio Onicomycosis: Nuevos abordajes en su terapéutica. Sydney Australia 1996.
- 57.-Hettinger D and Valinsky M. Treatment of onychomycosis with nail avulsion and topical ketoconazol. *J. Am. Podiatr Med Asoc.* 1991;81:28-32.
- 58.-Daniel C. Basic nail Plate avulsion. *J. Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:685-688.
- 59.-Buselmeier T. Combination of urea and salicylic acid ointment nail avulsion in nondystrophic nails: follow-up observations. *Cutis* 1980;25:397:405.
- 60.-Philip R, Cohen M and Sher R. Topical and surgical treatment of onychomycosis. *JAAD* 1994;31: S74-S77.
- 61.-Rothermel D, Rothermel E, Widtfield A. et al. Preliminary report on uso of carbon dioxide laser in podiatry. *J Am Podiatr Med Assoc* 1984;74:509-13.
- 62.-Sanjeev J and Virendra N. Onychomycosis: treatment perspective. *Int J of dermatol* 2000; 39:10-14

- 63.-Hay R. Antifungal drugs on the horizon. JAAD 1994;31:S82-85.
- 64.-Macura A. Fungal resistance to antimycotic drugs: A growing Problem. Int J Dermatol 1991;30:181-9.
- 65.- González J, Lecha V y Herrero C. Terapéutica antifúngica en dermatología. Piel 1995;10:157-163.
- 66.-Hay R. Antifungal therapy of yeast infections. JAAD 1994;31: S6-9.
- 67.- Mensing H, Polak W, and Splanemann. Determinación de la actividad antifúngica subungueal de la amorolfina, después de un mes de tratamiento en pacientes con onicomycosis: comparación entre dos fórmulaciones en laca. Clin exp Dermatol 1992;17: S29-S33.
- 68.-Reinel D. topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail laquer:comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. Dermatology 1992;188: S21-S24.
- 69.- Zaias N. Naftifine cream in the treatment of cuaneous candidiasis. Cutis 1988;42:238-241.
- 70.- Markus A. Hydroxy-Pyridones: Outstanding biological properties. Reitze H, Seitz K, Dannhorn D et al Enzyme histochemical investigations of *Candida albicans* after treatment with rilopirox a novel fungicidal hydroxy-pyrodone. Ress L. Studies of the antiinflamatory properties of ciclopirox. In Hydroxy-Pyridones as antifungal agents with special emphasis on onychomycosis. San shuster ed. Springer-verlang edt. Berlin Germany. 1999; 1:36.
- 71.-Roberts D. Oral therapeutics agents in fungal nail disease. JAAD 1994;31:S78-S81.
- 72.- Gupta A, Sauder D, Shear N. antifungal agents an overview. Par I JAAD 1994;30:677-698.
- 73 Sherertz E. Are laboratory studies necessary for griseofulvin therapy? JAAD 1990;22:1103-1110.
- 74.- De Doncker P. Pharmacokinetics of orally administered antifungals in onychomycosis. Int. J. dermatol. 1999;38 (suppl.2):20-27.
- 75.- Segal R, Trattner A, Alteras I, et al. Once-weekly treatment with oral ketoconazole for superficial fungal infections. JAAD 1993; 28:126-127.

- 76.-Konnikoy N. Oral antifungal agents. In Dermatology in general medicine. Fitzpatrick's. 5aed Mac Graw-Hill USA. 1999;2: 2847-2852.
- 77.- Bickers D. Antifungal therapy: potential interactions with other classes of drugs. JAAD 1994; 31:S87-S90.
- 78.- Van Custem J. The in vitro antifungal spectrum of itraconazole. Mycoses 1989;32:S7-S13.
- 79.-Del Rosso J and Gupta A. The use of intermittent itraconazole therapy for superficial mycotic infections: a review and update on the "one week" approach. Int.J.Dermatol 1999;38(2):28-39.
- 80.-Hay R, Baran R, Moore M, et al. *Candida* onychomycosis- an evaluation of the role of *Candida* species in nail diseases. Br J. Dermatol 1988;118:47-58.
- 81.-Hay R. antiungal therapy of yeast infections. JAAD 1994;31:S6-S9.
- 82.- De Doncker P, Decroix J, Pierard G, et al. Itraconazol pulse therapy is effective in the treatment in onychomycosis. Arch dermatol 1996;132:34-41.
- 83.- De Doncker P, Gupta K, Del Rosso et al. Safety of itraconazol pulse therapy in onychomycosis: a overview. JAAD 1997;37:969-974.
- 84.- Gupta A, Sibbald R, Lynde C, et al. The prevalence of onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. JAAD 1997; 36:395-402.
- 85.-Katz H Drugs interactions of the newer oral antifungal agents. Br. J. dermatol 1999;141 (suppl 56):26-32.
- 86.-Goa K. Fluconazole: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutics use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients. Drugs 1995;50:658-662.
- 87.- Pappas P. Alopecia associated with fluconazole therapy. Ann Intern Med. 1995;123:454-458.
- 88.-Odom R. New therapies for onychomycosis. JAAD 1996;35: S26-S30.
- 89.- Gupta A and Shear N. Safety review of the oral antifungal agents used to treat superficial mycoses. Int. J. Dermatol 1999, 38 (suppl 2) 40-52.
- 90.-Evans E. resistance of *Candida* species to antifungal agents. 1999; 141 (suppl.56): 33-35.

- 91.-Sigurgeirsson B, Billsteins S., Rantanen T. L.I.O.N. efficacy and tolerability of continuous terbinafine compared to intermittent itraconazol in the treatment of toenails onychomycosis. Br.J.Dermatol. 1999;141 (suppl.56) 5-14.
- 92 Evans E. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance. A review. JAAD 1998;38:1422-1427.
- 94.- Segal R, Kritzman A, Cividalli L et al. Treatment of *Candida* nail infections with terbinafina. JAAD 1996;35:958-61.