

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

---

---

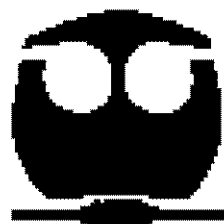
ONICOMICOSIS CAUSADA POR HONGOS FILAMENTOSOS  
OPORTUNISTAS

## TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A



FIDENCIO QUEZADA LAURA MATILDE

MÉXICO, D.F

2006



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).

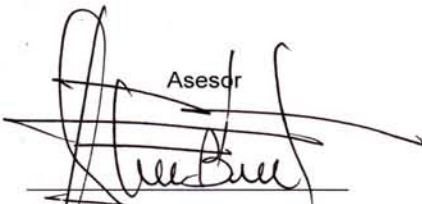
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO ASIGNADO:

Presidente           **ABEL GUTIERREZ RAMOS**  
Vocal               **MARIA GUADALUPE TSUZUKI REYES**  
Secretario         **JOSE ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO**  
1er. Suplente      **MARIA DEL PILAR GRANADA MACIAS**  
2º. Suplente       **MISAEEL GONZALEZ IBARRA**

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

- Hemerobiblioteca de Investigación Facultad de Medicina UNAM
- Centro Electrónico de Información e Investigación Documental para la Salud Hospital General de México
- Biblioteca Central UNAM
- Hemeroteca Facultad de Química

Asesor  
  
MC JOSE ALEXANDRO BONIFAZ

Sustentante  
  
LAURA MATILDE FIDENCIO Q.

## Índice

|   |              |
|---|--------------|
| <b>1) Introducción</b>                      | <b>1</b>     |
| <b>2) Objetivos</b>                         | <b>2</b>     |
| <b>3) Generalidades</b>                     |              |
| 3.1 Definición general                      | 3            |
| 3.2 Definición específica                   | 3            |
| 3.3 Sinonimia                               | 4            |
| 3.4 Datos históricos                        | 4-6          |
| 3.5 Etiología                               | 6            |
| Clasificación                               | 6-8          |
| 3.6 Datos epidemiológicos                   | 9            |
| Distribución geográfica                     | 9            |
| Clima                                       | 10           |
| Hábitat y fuente de infección               | 10           |
| Vía de entrada                              | 11           |
| Raza  | 12           |
| Ocupación                                   | 12           |
| 3.7 Factores predisponentes                 | 12           |
| Edad  | 12           |
| Sexo  | 13           |
| Genética                                    | 14           |
| Terapias inmunosupresivas                   | 14           |
| Síndrome de inmunodeficiencia adquirida     | 14-15        |
| Tabaquismo y enfermedad arterial periférica | 15           |
| Diabetes                                    | 15-16        |
| Insuficiencia circulatoria                  | 16           |
| 3.8 Prevalencia                             | 17           |
| 3.9 Generalidades de la uña                 | 18-20        |
| 3.10 Patogenia                              | 20-22        |
| 3.11 Formas clínicas                        | 22-30        |
| 3.12 Diagnóstico diferencial                | 30-31        |
| 3.13 Diagnóstico                            | 32           |
| Toma de muestra                             | 32-33        |
| Examen microscópico directo                 | 33-35        |
| Cultivo                                     | 35-39        |
| Examen histológico                          | 39           |
| 3.14 Microbiología                          | 40-50        |
| 3.15 Tratamiento                            | 50-52        |
| 3.16 Profilaxis                             | 52-53        |
| <b>4) Conclusiones</b>                      | <b>54</b>    |
| <b>5) Bibliografía</b>                      | <b>55-63</b> |

## **1) INTRODUCCIÓN**

La onicomicosis es la enfermedad más frecuente de las uñas, después de la tiña de los pies, ésta ocupa el segundo lugar en frecuencia. Hay tres grupos de hongos causantes de este padecimiento: los dermatofitos que representan entre el 85-90% de los casos, las levaduras 8-10% y los hongos mohos no-dermatofitos 1-2%.

La importancia de la onicomicosis causada por hongos filamentosos oportunistas, se debe a que presentan características clínicas similares a los dermatofitos y que a simple vista es difícil diferenciarlas, solamente mediante la observación directa al microscopio y la realización de cultivos se puede confirmar el diagnóstico, además cuando se aísla un moho, deben de cumplirse ciertos criterios para que sean considerados como patógenos, esto es debido a que este grupo de hongos se encuentran en el medio ambiente y pueden ser solamente contaminantes y no los causantes de la enfermedad.

El diagnóstico correcto de la enfermedad causada por este grupo de hongos es importante porque el tratamiento dependerá del hongo aislado, en esta revisión se mencionan algunos antimicóticos orales y tópicos que tienen una respuesta favorable para este grupo de hongos, ya que el manejo terapéutico es complejo e insatisfactorio porque no responden al tratamiento.

## **2) OBJETIVOS**

### Objetivo General

- ❖ El presente trabajo monográfico de actualización tiene como objetivo principal, contribuir al conocimiento de la onicomycosis causada por hongos filamentosos oportunistas, por medio de una compilación que comprende los aspectos más importantes y actuales de esta entidad clínica.

### Objetivos particulares

- Contribuir al conocimiento sobre los diversos aspectos de la enfermedad.
- Describir los factores que determinarán los aspectos epidemiológicos, así como los aspectos clínicos más importantes.
- Conocer las diferentes enfermedades que afectan la unidad ungueal y así poder diferenciarlas de la onicomycosis
- Establecer los criterios necesarios para poder diagnosticar la enfermedad de manera correcta
- Ofrecer medidas profilácticas para contribuir al mejoramiento y prevención de la enfermedad

### 3) GENERALIDADES

#### 3.1 Definición general

Las onicomicosis son infecciones ungueales producidas por diversos tipos de hongos<sup>(1-5)</sup>: dermatofitos, levaduras y hongos mohos no-dermatofitos<sup>(6)</sup>, en general se caracterizan por generar paquioniquia o engrosamiento de la lámina ungueal, estrías, fragilidad, cambios en la coloración y tonos de la uña, con onicólisis e hiperqueratosis subungueal<sup>(7-9)</sup>. Representan una de las formas más comunes de infecciones superficiales fúngicas<sup>(10,11)</sup>.

#### 3.2 Definición específica

Las onicomicosis causadas por hongos hifomicetos (miceliales) como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp*, *Acremonium spp*. se trata de especies poco invasoras, primarias y en ocasiones secundarias en uñas alteradas por otras causas (dermatofitos incluso) o traumatizadas apareciendo más significativamente en personas ancianas y localizándose casi exclusivamente en las uñas de los pies<sup>(12)</sup>

### 3.3 Sinonimia:

- Onicomicosis por hongos no-dermatofitos<sup>(2,10,26,28,53)</sup>
- Onicomicosis por hongos mohos<sup>(3-5)</sup>
- Onicomicosis por hongos mohos no dermatofitos<sup>(6,26,28,66)</sup>
- Onicomicosis por hongos filamentosos no-dermatofitos<sup>(12,14,66,77)</sup>
- Onicomicosis por oportunistas<sup>(22)</sup>
- Onicomicosis por hongos ambientales no-dermatofitos<sup>(51)</sup>

### 3.4 Datos históricos

- Las onicomicosis producidas por mohos fueron descritas por Negroni en **1930**<sup>(3)</sup>
- La onicomicosis debido a una especie *Aspergillus* fue demostrada convincentemente primero por Berston y Keil en **1941**. Estos al raspar sobre la uña infectada no sólo observaron los filamentos y las esporas sino, aislaron al microorganismo repetidamente y fue identificado como *Aspergillus flavus*<sup>(13)</sup>
- Jillson y Piper en **1957** demostraron que bajo ciertas condiciones, los mohos también pueden adoptar un modo parásito de existencia<sup>(4)</sup>.
- La capacidad de los hongos mohos en particular *Alternaria sp.*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Aspergillus niger*, para atacar los



fragmentos ungueales fue demostrado en **1965** por English y posteriormente por Roobaert<sup>(14)</sup>.

- English en **1966** aceptó plenamente la posibilidad de que algunos hongos miceliales o mohos podían jugar un papel etiológico en algunas onicomycosis, sentando los criterios que continúan en plena vigencia hasta la actualidad.<sup>(3,15)</sup>
- Gentles y Evans (**1970**) fueron los primeros en presentar pruebas de la posible patogenicidad del parásito de las plantas *Hendersonula toruloidea* al humano, ellos describieron la infección en plantas y uñas de los pies en ocho hombres, siete de los cuales eran emigrantes de países tropicales a Gran Bretaña. Todos mostraron un cuadro clínico similar a tiña de los pies, siendo *H. toruloidea* la que fue aislada<sup>(16)</sup>.
- La única revisión sobre *Cephalosporium*, se debe a Gams (**1971**), quien incluyó en ésta, un número importante de especies de *Acremonium* (anteriormente *Cephalosporium*)<sup>(17)</sup>.
- El primer caso de tiña de los pies y onicomycosis causado por *Scytalidium dimidiatum* en los Estados Unidos fue descrito en **1987** por Gutiérrez y Greer<sup>(11,18)</sup>. En el 2005, Flores y colaboradores reportaron el primer caso por *Scytalidium dimidiatum* en Monterrey Nuevo León, México<sup>(19)</sup>

### 3.5 Etiología

Variaciones en la frecuencia de la etiología

La etiología de la onicomicosis, así como la de otras infecciones superficiales fúngicas del pelo y la piel, parecen fluctuar .debido a factores como:

1. La aparición de nuevos microorganismos
2. La variedad de técnicas utilizadas en el diagnóstico
3. La definición de agente etiológico único o asociado
4. Las diferentes regiones geográficas en estudio.

Todas combinadas parecen influir en la frecuencia de dermatofitos, levaduras y mohos que se reportan en la literatura. <sup>(10)</sup>

- Clasificación

Las onicomicosis se clasifican en cuatro grupos: 1) causada por dermatofitos, 2) por levaduras, 3) por hongos mohos y 4) de etiología mixta.

#### 1) Causada por dermatofitos

Este grupo de microorganismos son la principal etiología de las infecciones ungueales en diversas partes del mundo. De acuerdo con el Consenso Nacional de Micosis Superficiales, en México éstos ocupan entre 85 a 90% de las onicomicosis. <sup>(20)</sup> Las especies del género *Trichophyton* y excepcionalmente del *Microsporum* son las predominantes <sup>(21)</sup>. El principal agente etiológico es *Trichophyton rubrum* (80 a 85%), y en segundo lugar *Trichophyton mentagrophytes* variedad *interdigitale* (10%). Excepcionalmente se aíslan *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum gypseum* y *Microsporum canis* <sup>(21)</sup>

## 2) Levaduras

Las onicomycosis por *Candida* ocupan el 35 %. Si bien se considera que *Candida albicans* es el agente etiológico en el 70% de los casos, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* son reportadas con menor frecuencia <sup>(1,22)</sup>

## 3) Hongos mohos

Las onicomycosis por hongos no-dermatofitos en especial mohos, son consideradas infrecuentes. Con una prevalencia variable desde 1.45 a 17.6% <sup>(23-27)</sup> entre las especies de mohos más comúnmente descritas puede incluirse a *Acremonium sp*, *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, *Onychocola canadensis*, *Penicillium sp*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Scytalidium sp* <sup>(24, 25, 28,29)</sup>, sin embargo, cada día son más numerosos los hongos mohos que engrosan las listas como agentes causales de onicomycosis. <sup>(28)</sup> Cuadro 1

## 4) Infecciones Mixtas

Las infecciones mixtas también se han descrito aunque son raras y se reportan con frecuencias del 0 al 9% según las series estudiadas. <sup>(1)</sup>

El desarrollo de éstas generalmente comienza con una infección primaria por el agente; por ejemplo inicia con un dermatofito, como principal agente etiológico y posteriormente se agrega el segundo agente, que podría ser una levadura o un hongo moho. Este tipo de infecciones es más frecuente en diabéticos o bien en sujetos con diversos estados de inmunodepresión <sup>(21)</sup>

Cuadro 1 Relación de hongos filamentosos oportunistas aislados de onicomicosis <sup>(28,29)</sup>

**Hifomicetos**

*Acremonium sp. (Cephalosporium sp)*

*Botryodiplodia theobromae*

*Alternaria spp*

*Curvularia lunata*

*A. humicola*

*Fusarium spp*

*A. plurisectata*

*F. oxysporum*

*A. tenuis*

*Hendersonula toruloidea*

*Aspergillus spp*

*Penicillium sp.*

*A. candidus*

*Pseudoeurotium ovalis*

*A. glaucus*

*Scopulariopsis brevicaulis*

*A. ochraceus*

*Scytalidium hyalinum*

*A. ustus.*

*Phyllostictina sydowi*

*A. flavus*

*Pyrenochaeta unguis-hominis*

*A. nidulans*

*A. sydowi*

*A. versicolor*

*A. fumigatus*

*A. niger*

*A. terreus*

*Cladosporium sp.*

*Drechslera cactivora*

### 3.6 Datos epidemiológicos

#### Epidemiología

Las onicomicosis en general constituyen la primera causa de enfermedad ungueal y representan de 18 a 40% <sup>(1, 22,30)</sup> de todas las onicopatías con una prevalencia que va de 0.1 a 11% en todo el mundo <sup>(31)</sup>

En el primer Consenso Mexicano de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Micosis Superficiales se llegó a la conclusión de que, después de la tiña de los pies, la onicomicosis ocupa el segundo lugar en frecuencia, con 30% dentro de las dermatofitosis <sup>(20)</sup>.

La incidencia de onicomicosis por mohos cambia considerablemente de acuerdo a las regiones geográficas. Según las estadísticas se encuentran; en el 1.5 al 22% en diferentes estudios. <sup>(18)</sup> En México se considera que representa aproximadamente el 2%.<sup>(20)</sup> Esta variación puede reflejar: 1) diferente distribución geográfica de los mohos, 2) desigualdad en los criterios utilizados para el diagnóstico, y 3) uso de métodos inadecuados para el cultivo de los microorganismos <sup>(17)</sup>.

#### ◆ Distribución geográfica

Su distribución geográfica es cosmopolita, sin embargo, existen zonas en el mundo donde se encuentran con mayor frecuencia como Asia y África

occidental aunque recientemente ha aumentado el número de casos en países europeos debido a la inmigración. En América también se observa este tipo de infecciones, aunque en un porcentaje menor que en los continentes antes mencionados. <sup>(31)</sup> Se desconoce si es un valor menor o su diagnóstico es subestimado.

◆ **Clima**

Las onicomicosis causadas por mohos, son más comunes en regiones tropicales y subtropicales del mundo <sup>(32)</sup>.

La importancia del clima como un factor predisponente fue sugerido por Castellani y Chalmer, quienes notaron que la incidencia era particularmente alta en los trópicos <sup>(3)</sup>

◆ **Hábitat y fuente de infección**

Los hongos mohos no parecen presentar rasgos que permitan englobarlos bajo un común denominador y pertenecen a un amplio y heterogéneo grupo de microorganismos ubicuos que tiene su hábitat en todo el mundo sobre vegetales y suelo. Son considerados como hongos contaminantes saprófitos y pueden ser agentes oportunistas de diversas micosis <sup>(28)</sup>.

Cuadro 2 Hábitat de cada uno de los hongos filamentosos oportunistas más importantes causantes de onicomicosis

| Hongos filamentosos oportunistas   | Hábitat y referencia   |
|------------------------------------|--|
| <i>Acremonium (Cephalosporium)</i> | Es uno de los géneros más frecuentes del suelo y plantas en descomposición <sup>(17)</sup> |
| <i>Alternaria sp</i>               | Es un moho sumamente extendido en la naturaleza <sup>(33)</sup>                            |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <i>Aspergillus.sp.</i>            | Son los hongos más comunes en todos los ambientes. Se encuentran en el suelo y en la vegetación en descomposición de todo el mundo, pero también en todo tipo de desechos orgánicos <sup>(34)</sup>   |
| <i>Cladosporium sp</i>            | Es un moho distribuido mundialmente en el aire y materia orgánica en descomposición, es frecuentemente asociado como contaminante de la comida <sup>(35)</sup>  |
| <i>Curvularia sp</i>              | Se encuentra frecuentemente en el suelo, terrenos agrícolas y plantas gramíneas, y sus esporas pueden encontrarse en el ambiente <sup>(35)</sup>  |
| <i>Fusarium sp</i>                | Las especies de <i>Fusarium</i> son saprofitos comunes del suelo y aire en muchas partes del mundo. Son fitopatógenos, y son frecuentemente reportados como agentes etiológicos de infecciones oportunistas en el hombre <sup>(36,37)</sup>   |
| <i>Onychocola canadensis</i>      | Es un microorganismo raro cuyo hábitat natural es desconocido <sup>(38)</sup>   |
| <i>Penicillium sp</i>             | Se encuentra principalmente en materia orgánica en descomposición <sup>(34)</sup>   |
| <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | Es un hongo moho que está distribuido extensamente en la naturaleza donde es saprofito de una amplia variedad de plantas y materia orgánica <sup>(38)</sup> como: sustratos de animales, plumas de pájaro, garras(uñas), pelo de mamíferos, pezuñas, cuernos, uñas humanas y cabello <sup>(40)</sup> Crece especialmente sobre superficies ricas en proteínas <sup>(41)</sup> . |
| <i>Scytalidium dimidiatum</i>     | Es patógeno del suelo y de las plantas <sup>(42,43)</sup>   |
| <i>Scytalidium hyalinium</i>      | Aún no ha sido aislado del ambiente <sup>(44)</sup>   |

◆ Vía de entrada

Esta depende del tipo de agente etiológico, En cuanto a los hongos mohos, éstos se aíslan frecuentemente del aire, pueden estar en el suelo o en materia en descomposición y su contagio es en cualquier sitio, aunque se requieren condiciones especiales por parte del huésped o paciente<sup>(9)</sup>.

#### ◆ Raza

Como se mencionó anteriormente, su distribución es cosmopolita y debido a ésto las onicomycosis se encuentran presentes en todo el mundo sin importar la raza <sup>(30,31)</sup>

#### ◆ Ocupación

Las onicomycosis en general están muy relacionadas con actividades laborales que obligan al trabajador a una inmersión frecuente de las manos al agua <sup>(25,45)</sup> por ejemplo: amas de casa, cantineros, floristas y personas que ordeñan. <sup>(32)</sup> Algunas otras actividades de la vida diaria tales como realizarse manicura o pedicura, usar zapatos sintéticos por largos periodos o cerrados con poca ventilación y mantener los pies húmedos por practicar deportes acuáticos son factores predisponentes que causan laceraciones, traumatismos y humedad excesiva que favorecen el desarrollo de la enfermedad<sup>(6)</sup>

### 3.7 Factores predisponentes

Los factores predisponentes más sobresalientes que causan la enfermedad son:

#### ❖ Edad

Aproximadamente 50 % de los casos se diagnostican en sujetos mayores de 60 años pero también se observa en pacientes jóvenes 20-40años <sup>(9,46)</sup>.

El efecto de la edad sobre la prevalencia de la onicomycosis en una población es muy importante. Gupta y col. <sup>(46)</sup> encontraron que la prevalencia aumenta con la edad, en el grupo de edad de 1 a 10 años de 2.3%, entre los 20 y 30



años del 6.9%, de los 40 y 50 años 24.1%, de 60 a 70 años 40% y más de 80 años 61.5% <sup>(46)</sup>. En México, predomina entre la tercera y sexta década de la vida. <sup>(17)</sup>

Aunque la onicomycosis no es común en niños, la prevalencia de esta condición en la población pediátrica está incrementándose <sup>(47)</sup>. En un reciente análisis retrospectivo de 100 pacientes pediátricos de recién nacidos a diecisiete años de edad, demostraron que de los pacientes estudiados uno de cada nueve tenía alteraciones en las uñas. No obstante el estudio reveló que el nivel de pacientes pediátricos y la presencia de onicomycosis está directamente correlacionada con la edad; los adolescentes representan la proporción más alta de pacientes con alteraciones en las uñas. <sup>(48)</sup>

#### ❖ Sexo

Las onicomycosis ocurren en ambos sexos <sup>(6,32)</sup>. Se ha reportado que este tipo de infecciones se presenta preferentemente en mujeres <sup>(24,49-52)</sup>, otros autores refieren que se presenta en mayor proporción en los hombres <sup>(7, 30,53)</sup>. En México la relación es 1.5:1 <sup>(54)</sup>

Actualmente hay una tendencia similar en el número de casos de hombres y mujeres, pues estas últimas usan una gran variedad de calzado y desarrollan todo tipo de actividades, razones por las cuales se presenta esta tendencia.

#### ❖ Genética

La genética puede ser otro factor importante que rijá la epidemiología de las onicomycosis. Zaias <sup>(55)</sup> y col. estudiaron el patrón de herencia de la onicomycosis subungueal distal (OSD) causada por *Trichophyton rubrum*. De las generaciones de familias estudiadas con OSD se obtuvo un patrón de herencia autosómica dominante; por lo tanto, cada niño estudiado con OSD tenía al menos un padre con OSD <sup>(46)</sup>

#### ❖ Terapias inmunosupresivas

Los pacientes que reciben medicinas inmunosupresivas están también en peligro de tener onicomycosis este es el caso de pacientes de trasplante renales, que pueden presentar onicomycosis blanca subungueal una forma clínica también común por la afección del virus de inmunodeficiencia humano en pacientes infectados <sup>(56)</sup>

#### ❖ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es otro factor principal en la contracción de infecciones ungueales. En un estudio controlado, más del 30 % de pacientes infectados por el VIH presentaba onicomycosis comparado con el 12.6 % del grupo control. Además, la presencia del VIH incrementa el riesgo de infecciones en las uñas por una variedad de agentes que pueden ser responsables de presentaciones clínicas atípicas <sup>(56)</sup>

En un estudio realizado por Domp martin y col. <sup>(57)</sup> demostraron que la onicomycosis blanca superficial proximal, es la que ocurre con mayor

frecuencia en pacientes VIH-positivos. La mayoría de las infecciones (el 83 %) fue asociada con las uñas de los dedos del pie y el agente etiológico más frecuente era el dermatofito *T. rubrum*; el estudio también reveló que la onicomycosis podría ser un signo de inmunodeficiencia porque esto ocurrió con frecuencia en pacientes con SIDA.

#### ❖ Tabaquismo y enfermedad arterial periférica

En un reciente estudio se reveló que el tabaquismo y la enfermedad arterial periférica son factores independientes. El número de pacientes con onicomycosis que fumaban dos o más cajetillas de cigarrillos por día eran el 83.3 % comparado con el 14.8 % de pacientes que no fumaban.<sup>(48)</sup>

La enfermedad arterial periférica también influye en el desarrollo de esta entidad con una frecuencia del 35.1%. La afección circulatoria se basó en la medición del índice braquial-tobillo(normal = $\leq 0.8$ ), cuando este es  $< 0.8$  el número de pacientes con onicomycosis aumenta y cuando es  $> 0.8$  los casos son menos frecuentes, 22.4%<sup>(48)</sup>

#### ❖ Diabetes

La onicomycosis plantea un gran problema en el paciente diabético quien tiene afectada la sensibilidad de sus pies, por ejemplo un calzado ajustado puede causar necrosis por presión de la piel, en la onicomycosis al producirse engrosamiento de las capas ungueales se origina una necrosis. Las uñas con filo, quebradizas e infectadas pueden lesionar; en ambos casos, estas ulceraciones menores no son reconocidas por los pacientes diabéticos debido a la disminución de la sensibilidad. Existe también el riesgo de precipitar

tromboflebitis recurrentes y celulitis en las piernas, lo que limita la movilidad y afecta la circulación periférica, por lo tanto disminuye la curación y se exagera el pie diabético. <sup>(58-60)</sup>

Arenas y col <sup>(58)</sup> hicieron un estudio de onicomiosis y diabetes mellitus tipo 2 en el que estudiaron la frecuencia en 143 pacientes ambulatorios. Encontraron mayor frecuencia de onicomiosis en los diabéticos que en la población general, sobre todo en aquellos sin control metabólico adecuado y en estos casos la infección era esencialmente por *Candida*. Se registraron dermatofitos entre 60 a 90% y *Candida* entre 10 a 30%.

Farkas <sup>(61)</sup> trató 89 diabéticos que sufrían onicomiosis con terbinafina durante 12 semanas con un seguimiento postratamiento hasta las 48 semanas, y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas y la evolución en ambos grupos, con buena respuesta al tratamiento y mínimos efectos adversos en 11.5% de los pacientes se practicó química sanguínea y pruebas de función hepática sin encontrar alteraciones vinculadas con el tratamiento.

#### ❖ Insuficiencia circulatoria

La insuficiencia venosa crónica puede originar onicopatía *per se*; sin embargo, existen pocos estudios para determinar si existe una relación entre estos cambios y la parasitación por hongos. Las irregularidades del aparato ungueal pueden relacionarse con un daño progresivo a los vasos capilares de la uña, como resultado de la insuficiencia venosa crónica que se relaciona con el grado de la afección <sup>(8)</sup>

Saez de Ocariz y col. <sup>(62)</sup> hicieron un estudio para determinar la frecuencia de enfermedades en las uñas y onicomycosis en pacientes con insuficiencia venosa crónica, obtuvieron que los cambios en las uñas estaban más relacionados con el tipo de afección vascular que con la severidad cutánea y en más de la mitad de los casos (59.09%), la onicomycosis era la causa de los cambios en la uña. El agente etiológico más frecuente era *T. rubrum*

### 3.8 Prevalencia

La incidencia mundial de estas micosis está en aumento por varias razones: a) aumento de poblaciones más susceptibles (ancianos, inmunodeficientes), b) cambios sociales y culturales: uso de calzado oclusivo; utilización masiva de duchas, baños turcos, piscinas; arreglo de las uñas de pies y manos; c) reconocimiento de estas micosis como entidades que necesitan ser correctamente diagnosticadas y tratadas. <sup>(51)</sup> (cuadro 3)

Cuadro 3 Prevalencia de onicomycosis por hongos filamentosos oportunistas en varios países.

| País             | Año y referencia     | Prevalencia en % |
|------------------|----------------------|------------------|
| Finlandia        | 1995 <sup>(63)</sup> | 12.5             |
| Canadá           | 1997 <sup>(29)</sup> | 4.3              |
| España           | 1997 <sup>(49)</sup> | 17.2             |
| Hong Kong        | 1997 <sup>(64)</sup> | 3                |
| México           | 1997 <sup>(50)</sup> | 4                |
| Estambul Turquía | 1999 <sup>(65)</sup> | 2.1              |

|              |                      |      |
|--------------|----------------------|------|
| Malasia      | 1999 <sup>(66)</sup> | 35.5 |
| Teherán Irán | 2000 <sup>(67)</sup> | 8.2  |
| Grecia       | 2002 <sup>(68)</sup> | 5.6  |
| Venezuela    | 2002 <sup>(61)</sup> | 0.8  |
| Colombia     | 2003 <sup>(6)</sup>  | 12.4 |

### 3.9 Generalidades de la uña

Las uñas son apéndices córneos que cubren las puntas de los dedos de las manos y de los pies. La uña es el resultado de la unión de cuatro estructuras que en conjunto reciben el nombre de unidad ungueal. Estas estructuras son el pliegue proximal, la matriz, el lecho ungueal y el hiponiquio que juntas forman el plato o la lámina ungueal, la estructura rectangular, convexa, translúcida, plana y dura situada sobre y más allá del borde libre de los dedos y ortejos.<sup>(69)</sup>

#### Anatomía

En la siguiente sección se describirá la anatomía normal de la uña y de los tejidos circundantes desde la periferia hacia las porciones centrales. Figura 1

✚ PERIONIQUIO: Lo componen el lecho ungueal incluyendo la matriz ungueal y el tejido blando circundante (paroniquio)

✚ PARONIQUIO: Se extiende a lo largo de los pliegues laterales de la uña y en diversos grados se pliega sobre sus bordes. La piel del paroniquio crece

en forma longitudinal superpuesta a manera de tablillas por lo que traumas menores son capaces de levantar estos bordes.

✚ HIPONQUIO: es la zona entre el lecho y el surco distal. Su estructura es similar al epitelio de palmas y plantas. Dada su función de defensa, previniendo las infecciones de la región subungueal, presenta un gran número de polimorfonucleares y linfocitos.

✚ EPONQUIO: Es la porción distal del pliegue proximal que se une firmemente a la lámina ungueal, también se le conoce como cutícula y consiste en estrato corneo modificado. Su función es la de proteger a las estructuras de la base de la uña, particularmente a la matriz germinativa.

✚ LÁMINA O PLATO UNGUEAL: Es la estructura rectangular, convexa, translúcida, plana y dura situada sobre y más allá del borde libre de los dedos y ortijos. Está compuesta por tres capas, la capa dorsal la cual es delgada, la capa intermedia que es la más gruesa y la capa ventral en contacto con el lecho ungueal.

✚ MATRIZ. Al retirar la lámina queda al descubierto la matriz ungueal que es la porción germinativa del aparato ungueal, ésta se divide en tres; dorsal intermedia y ventral. La matriz dorsal se encuentra en la raíz de la lámina ungueal, la porción que continúa más allá de ésta, debajo de la lámina es la matriz intermedia y es visible desde la superficie como la lúnula, el arco semilunar blanco inmediatamente distal al eponiquio.

✚ LECHO UNGUEAL: Se inicia donde termina la lúnula hasta el hiponiquio y está constituida por una porción epidérmica delgada no más de dos o tres capas celulares, la matriz intermedia y la dermis subyacente, no hay tejido celular subcutáneo entre éste y la falange<sup>(69)</sup>

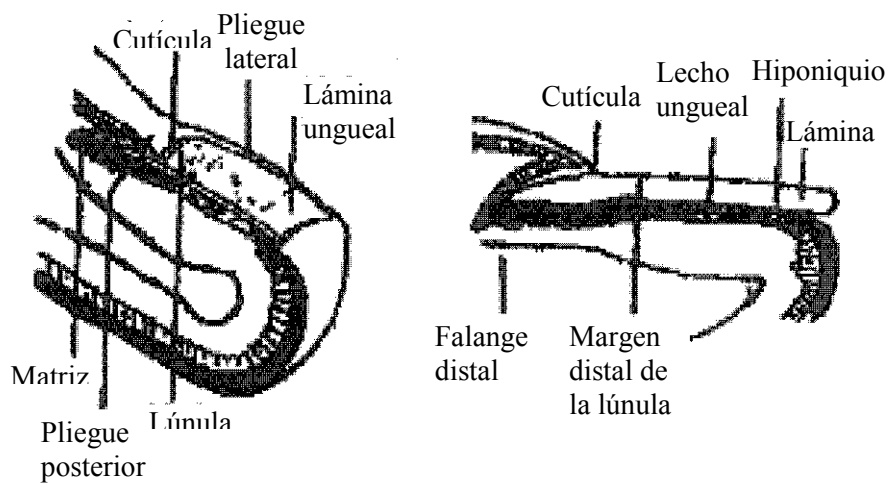


Figura 1

IMAGEN tomada de ref. 69

### 3.10 Patogenia

Los hongos mohos representan un posible grupo de agentes etiológicos de la onicomycosis en los que no se conocen bien sus mecanismos patogénicos e interacciones con otros hongos.



El aislamiento de *Scopulariopsis brevicaulis* en infecciones a humanos y animales a menudo no es clara; muchos casos de patogenicidad descrito en la literatura, deberían ser revisados, porque no es fácil determinar si este hongo esencialmente saprofito es la verdadera causa de la infección o un simple contaminante y colonizador secundario de tejidos ya infectados. La presencia sólo de conidias no es prueba suficiente de infección primaria. La superficie del epitelio del huésped es la barrera principal a la invasión fúngica, su penetración parece depender de la degradación enzimática de sus macromoléculas superficiales, incluyendo la queratina; la actividad queratinolítica de un microorganismo así puede ser tomada como un supuesto factor de virulencia. Aún no se han proporcionado las pruebas suficientes de actividad queratinolítica por *S. brevicaulis*. Dos proteasas extracelulares (caracterizadas como proteasas de serina básica, son capaces de degradar proteínas no-queratinosas, como la albúmina bovina) fueron reportadas para *S. brevicaulis* cuando se cultivó en un medio que contenía queratina natural de cabello humano; sin embargo, la producción de estas enzimas y la presencia de péptidos Lowry-positivos no son suficientes para demostrar que la queratina ha sido degradada. Todavía es incierto si los péptidos son en realidad liberados de la queratina o de otras proteínas queratina-asociadas. Además, los experimentos que usan proteasas purificadas de dermatofitos sobre queratina natural han demostrado que el peso perdido después de la acción repetida, no es mayor que el contenido esperado de compuestos no-queratinosos. Muchos trabajos sugieren que la primera intervención de degradación de la queratina implica la ruptura de los puentes de disulfuro, que las proteasas solas no serían

capaces de realizar, sin embargo, los mecanismos implicados son todavía confusos.<sup>(40)</sup>

Tanto el género *Scytalidium* como el género *Fusarium*, son capaces de degradar la queratina de la uña aunque esta degradación es menor que la producida por los dermatofitos. La habilidad para degradar queratina no es igual para todas las especies. Se han descrito perfiles enzimáticos de secreción de amilasas, lipasas y proteasas pero no de colagenasas, estas secreciones extracelulares pueden ayudar a los hongos a degradar los lípidos de la superficie de la piel para su crecimiento en el cuerpo<sup>(24)</sup>

### 3.11 Formas clínicas

La mayoría de las clasificaciones se apoyan en la descrita por Zaias<sup>(2)</sup> que dividió las onicomicosis en cuatro formas de acuerdo al aspecto clínico y la vía de entrada del agente patógeno al aparato ungueal, ésta ha sido la base para las clasificaciones posteriores como la descrita por Baran y Tosti<sup>(69)</sup> que describe cinco tipos clínicos:

1. Onicomicosis subungueal distal y/o lateral (OSDL)
2. Onicomicosis blanca superficial (OBS)
3. Onicomicosis subungueal proximal (OSP)
4. Onicomicosis distrofica total (ODT)
5. Endónix onicomicosis

## 1. ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL

La onicomycosis subungueal distal es la de mayor frecuencia <sup>(1, 28)</sup> la queratina del hiponiquio es infectada, y progresa para involucrar al lecho ungueal y la lámina ungueal; esto implica que uno, varios o todos los dedos de manos o pies pueden estar afectados. La infección comienza como hiperqueratosis subungueal, como una masa amarillenta grisácea, que levanta el borde libre de la uña. Las lesiones eventualmente se extienden a la matriz y pueden causar dos tipos de cuadro clínico, muy a menudo asociados; <sup>(1)</sup>

- Paquioniquia o engrosamiento de la región subungueal: con sobre-elevación de la lámina ungueal, las células córneas permanecen adheridas unas a otras; <sup>(1,70)</sup>
- Onicólisis, o separación entre la lámina y el lecho ungueal. <sup>(70)</sup>

Dependiendo del patógeno, la infección se puede extender rápidamente en cierta medida, las indicaciones de infección revelan que el borde de la uña se destruye, su aspecto se hace irregular, y su color varía de amarillo a marrón.

Esta decoloración difusa puede progresar en toda la lámina ungueal entera, que en muchos casos empeora. <sup>(1)</sup>

La lámina ungueal cuyos fragmentos se despegan del hiponiquio y de el lecho ungueal puede ser destruido y asemejarse a fragmentos residuales a nivel del pliegue ungueal proximal. Los síntomas subjetivos no son muy marcados

excepto en casos de una súper infección microbiana. Preferentemente afecta los pies y con menos frecuencia las manos

Es importante recordar que aunque la producción de queratina suave es una característica bien definida de una infección de la uña, este fenómeno es producido en numerosas enfermedades y no es patognomónico para onicomycosis<sup>(8,28, 71)</sup>

La OSD por mohos es clínicamente similar a la onicomycosis subungueal distal causado por dermatofitos excepto por la posible presencia de inflamación dolorosa periungueal, la OSD es causado por *S. brevicaulis*, *Fusarium spp.* *Aspergillus spp.*, *Acremonium sp* y *Scytalidium sp.*<sup>(28,72)</sup>

### 1.1 ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL LATERAL (OSL)

La OSL se presenta con relativa frecuencia; ésta comienza en el surco lateral y se extiende tanto al lecho ungueal como a la lámina ungueal. La decoloración amarillenta en el surco ungueal lateral indica el principio de onicomycosis lateral. Las lesiones alcanzan el borde distal de la región proximal, y eventualmente causan:<sup>(1)</sup>

- Onicólisis progresivo, que a menudo es asociado con paquioniquia lateral. Este desarrollo es observado con mayor frecuencia.<sup>(1,71)</sup>
- La invasión de la lámina ungueal por si misma adquiere al final un color gris amarillento, y esta decoloración a veces se extienden en una

dirección transversal al pliegue lateral de la parte de enfrente Estas redes transversales corresponden "a túneles" cavados en la queratina por los dermatofitos. Esta forma es sumamente rara<sup>(1)</sup>

La OSL y OSD, es la infección fúngica más común, predominantemente es causada por *Trichophyton rubrum*, por hongos mohos no-dermatofitos tal como *Scopulariopsis spp*, y *Scytalidium spp*<sup>(72)</sup>

## 2. ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL (OBS)

La onicomiosis blanca superficial llamada también leuconiquia tricofítica superficial, es consecuencia de una infección por hongos de la parte superior de la lámina ungueal. Esta es otra forma rara, que frecuentemente afecta el primer ortejo del pie. Clínicamente, ésta se manifiesta por manchas opacas blancas sobre la lamina ungueal, estas manchas son puntiformes y pueden extenderse, combinarse e implicar la superficie entera de la uña<sup>(1)</sup>

Clínicamente, la OBS por mohos puede ser indistinguible de OBS por dermatofitos. Se presenta una complicación difusa a lo ancho y hacia el interior de la uña. Esto es especialmente visto en OBS por *Fusarium* y *Aspergillus*, en estos casos, la uña es difusamente opaca, friable con una pigmentación que varía de un blanco homogéneo a amarillo marrón. El color de la pigmentación puede ser resultado de la producción de conidias que pigmentan dentro de la uña. La decoloración de lámina ungueal involucra toda la superficie de la uña y

con frecuencia se extiende, bajo el pliegue proximal de la uña; en este caso, la pigmentación es visible a través de la cutícula. <sup>(73)</sup>

La separación mecánica de la lámina ungueal invadida revela la penetración profunda de las hifas, que a veces puede alcanzar hasta la parte ventral de la uña. La progresión es por lo general rápida y los pacientes a menudo se quejan que la uña entera se ha pigmentado en unos meses. Como se ha visto en otros tipos de onicomycosis debido a mohos no-dermatofitos, la inflamación periungueal es comúnmente asociada.

La onicomycosis blanca superficial es causada por *Trichophyton mentagrophytes*, aunque algunos mohos como *Acremonium*, *Fusarium* y *Aspergillus spp.*, también la producen. <sup>(72,73)</sup>

### 3. ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL (OSP)

La OSP implica la región del eponiquio y la parte proximal de la lámina ungueal, esta forma es muy rara, afecta los dedos de las manos o de los pies, las lesiones comienzan, en el estrato córneo del pliegue proximal de la uña, viajan a la matriz y progresan para invadir la superficie inferior de la lámina ungueal donde las manchas amarillentas blanquecinas aparecen; éstas lentamente invaden la lámina ungueal y la lúnula. <sup>(1)</sup>

Como la uña crece las manchas son desplazadas, hay otras formas clínicas que involucran a la OSP:

- Onicomycosis subungueal blanca proximal (OSBP) ha sido asociado con desórdenes inmunes y hasta podría ser un marcador clínico para un estado de inmunodeficiencia, en particular entre los individuos que son portadores del VIH.<sup>(70,71)</sup>
- Onicomycosis subungueal proximal (OSP) con paroniquia (perionixis): está relacionada a diferentes mohos (*Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Acremonium sp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*.) donde la coloración puede variar de blanco, verde oscuro a negro. Asociada o no a inmunosupresión.<sup>70</sup>
- OSBP con paroniquia por *Candida*, genera inflamación subaguda o crónica que inicia en los pliegues periungueales y secundariamente afecta a la uña, produciéndose estrías opacas de onicólisis a lo largo de los bordes laterales. Constituye la infección micótica más frecuente de las uñas de las manos.<sup>70</sup>

El género *Trichophyton* es el más prevalente entre los dermatofitos, pero ciertos mohos como *Acremonium*, *Aspergillus*, *Scopulariopsis brevicaulis* o *Fusarium oxisporum*, son capaces de causar este mismo cuadro clínico, producen un color blanco o piel de ante y la decoloración de la placa ungueal. En la infección de la uña por *Aspergillus*, la lámina ungueal proximal muestra las áreas de decoloración negra o verde.<sup>(28,72)</sup>

#### 4. ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL. (ODT)

La ODT corresponde a la invasión y destrucción progresiva de la lámina ungueal, en su totalidad. Es más frecuente en las uñas de los pies que en las de la manos.

Habitualmente se inicia por una onicomicosis distal típica, en la que por extensión y contigüidad, los hongos llegan a afectar la totalidad de la lámina ungueal. La uña toma entonces un aspecto irregular, abollonado, apolillado, frágil rompiéndose con facilidad, desprendiendo fragmentos y mostrando en su conjunto un aspecto como de “madera carcomida”.

La lámina ungueal de la que se desprenden fragmentos astillados, puede verse reducida a un vestigio distrófico en las proximidades del surco proximal. Los síntomas subjetivos son mínimos. El paciente apenas refiere un leve dolor cuando se intenta levantar la uña, despegándola del lecho ungueal, o cuando se fuerza el desprendimiento de un fragmento. Hay casos, poco frecuentes de infección bacteriana sobreañadida y los dolores pueden ser más intensos.<sup>(72)</sup>

Hay dos formas clínicas principales que involucra la distrofia total de la lámina ungueal:

- ODT secundaria, es resultado de la progresión destructiva completa de cualquiera de los diferentes tipos de distrofia de la uña antes mencionada<sup>(52)</sup>



- ODT primaria. Este tipo ocurre en candidosis mucocutánea crónica donde todos los tejidos del aparato ungueal pueden estar implicados simultáneamente, incluyendo los pliegues de uña. <sup>(52,70)</sup>

## 5. ENDÓNIX ONICOMICOSIS

La onicomicosis en forma endónix, clínicamente se caracteriza por una decoloración difusa blanquecina lechosa de la uña afectada, inicia del borde distal de la lámina ungueal y no afecta el tejido subungueal; sin embargo a diferencia de OSDL los elementos fúngicos invaden directamente y penetran la lámina ungueal, en donde se forman manchas blanquecinas lechosas sin hiperqueratosis subungueal u onicólisis. <sup>(70,71)</sup>

Esta forma clínica es predominantemente causada por *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton violaceum* <sup>(70,72)</sup> No se han reportado casos de esta variedad por hongos mohos

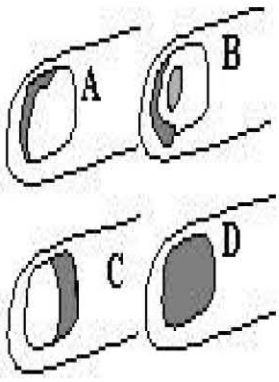
| <b>Formas clínicas de onicomycosis</b>  |  |
|---|--|
|  | <p>A) <u>Onicomycosis distal y lateral subungueal</u></p> <p>B) Onicomycosis blanca superficial</p> <p>C) <u>Onicomycosis blanca proximal subungueal</u></p> <p>D) Onicomycosis distrofica total</p> |

Figura 2 Formas clínicas de la onicomycosis  
Fotografía tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### 3.12 Diagnóstico diferencial

Varias condiciones pueden ser asociadas con la distrofia de la uña, incluyendo la infección por bacterias y hongos. A veces la infección por bacterias puede coexistir con la infección por hongos y puede requerir su propio tratamiento. Muchas otras condiciones pueden causar un cambio en el aspecto de la uña, pero la superficie de la uña por lo general no se hace suave y friable como en una infección por hongos. <sup>(74)</sup>

Muchos desórdenes cutáneos tienen manifestaciones en la uña con apariencia similar a la onicomicosis. <sup>(1)</sup> Aproximadamente 50% de los casos pueden ser onicomicosis <sup>(72)</sup>. Otras causas de apariencia anormal de las uñas incluyen:

- Psoriasis <sup>(45,72,74)</sup>
- Onicólisis <sup>(1,75)</sup>
- Liquen plano, <sup>(45,72,74,75)</sup>
- Discromía<sup>(1)</sup>
- Paquioniquia congénita<sup>(45)</sup>
- Hemorragia o trauma <sup>(72)</sup>
- Onicogrifosis<sup>(1,74)</sup>
- Mal alineamiento congénito<sup>(45)</sup>
- Distrofia senil<sup>(45)</sup>
- Síndrome de la uña amarilla<sup>(74,75)</sup>
- Síndrome de la uñas blancas
- Melanoma maligno subungueal <sup>(1,75)</sup>

Varias enfermedades dermatológicas comparten características similares con aquellos vistos en pacientes con onicomicosis. Es importante que estos desórdenes sean excluidos antes del tratamiento usando técnicas de diagnóstico, como el examen microscópico (KOH), cultivo, o el examen histopatológico de la uña. <sup>(1)</sup>

### 3.13 Diagnóstico

El número de microorganismos capaces de causar onicomicosis está en aumento, aunque los dermatofitos son todavía considerados como los patógenos primarios, los mohos no-dermatofitos y levaduras no deben ser excluidos

El diagnóstico de la onicomicosis no puede ser hecho solo sobre la base de la observación clínica, algunos microorganismos como *Scytalidium* producen infecciones que clínicamente igualan los signos y síntomas vistos en infecciones por dermatofitos.<sup>(75)</sup> Su correcta identificación se hace imperativa por que muchos mohos no-dermatofitos responden poco al tratamiento.

Los procedimientos de diagnóstico comúnmente usados para la identificación de hongos incluyen el examen microscópico (KOH) y el cultivo.

#### ✓ Toma de muestra

La toma de muestra apropiada es esencial para el diagnóstico, primero el área de la uña deberá ser limpiada con alcohol<sup>(75)</sup>, entonces las muestras deben obtenerse mediante el raspado enérgico de las lesiones ungueales con un bisturí, pinzas cortaúñas o con turbina dental<sup>(1)</sup>, profundizando en las zonas afectadas hacia el lecho ungueal, así como en los pliegues o áreas de hiperqueratosis.<sup>(28)</sup>

Dependiendo de la forma clínica deberá tomarse la muestra para la OSD, la uña afectada se corta de la parte proximal y el lecho ungueal, la parte debajo de la placa ungueal es raspada alrededor de 1mm; la parte exterior es

desechada. Para la OSP, la superficie normal de la placa ungueal es recortada hacia debajo de la lúnula y los fragmentos son obtenidos de la parte más profunda de la placa ungueal. Para OBS, las manchas blancas de la uña son raspadas y la superficie exterior es desecheda, los fragmentos blancos de la parte inferior son colectados. Para la ODT, cualquier área afectada de la placa o lecho ungueal puede ser usada para la toma de muestra. <sup>(75)</sup>

Una buena toma de muestra es indispensable para el diagnóstico para ello, hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: que el paciente no tenga tratamiento antifúngico por lo menos tres meses antes de colectar la muestra. Otro punto a tener en cuenta es la desinfección de la zona afectada, esto evita el crecimiento de hongos contaminantes y de integrantes de la flora normal del paciente que puedan confundir con los agentes causantes de la lesión. La toma de muestra se ha de hacer en las zonas más periféricas de la lesión, donde el hongo esté más activo y en la parte interna de las uñas. La cantidad de la muestra deberá ser la adecuada ya que parte de la muestra se utilizará para el examen directo y la restante se utilizará para el cultivo y en su caso el estudio histopatológico. <sup>(24)</sup>

✓ Examen microscópico directo.

El examen directo se realiza con hidróxido de potasio (KOH), éste permite digerir la queratina <sup>(11,26)</sup> de manera que se pueda visualizar el contenido fúngico, al KOH puede añadirse glicerina para clarificar la preparación y evitar una desecación rápida. Algunos autores utilizan la solución de KOH al 30-

40%<sup>(1, 24, 28,33)</sup>, sin embargo, estas concentraciones tienen el inconveniente de destruir los elementos fúngicos en muy poco tiempo.

Una preparación con KOH es una prueba de rutina fácil y barata, ésta puede ser usada para identificar elementos fúngicos y para confirmar el diagnóstico de micosis, sin embargo, sólo sirve como una prueba presuntiva y no permite identificar el género ni la especie de los hongos.

Las preparaciones con KOH también están asociadas con falsos-positivos al confundir los bordes de las células epiteliales con hifas, gotitas de grasa o burbujas de aire, falsos-negativos donde no se visualiza la hifa, seguramente debido al exceso de colorante, al grosor o a la dura queratina ungueal que impide una buena dispersión o al escaso número de elementos fúngicos.<sup>(18,24)</sup>

Estas imágenes de falsa parasitación se denominan “mosaico fúngico”

La observación microscópica depende del tipo de agente etiológico, tomando en cuenta que para la onicomycosis hay tres grupos principales, se puede observar lo siguiente:

- a) La presencia de filamentos largos, delgados, con ramificaciones y/o arthroconidias, el diagnóstico sería por dermatofitos<sup>(9,21)</sup>
- b) La presencia de filamentos y pseudofilamentos con blastoconidias indicará que la onicomycosis es debido a *Candida sp.*

c) En el caso de onicomycosis por hongos mohos dependerá de la especie las estructuras que se observarán

c.1) en el caso de *Scopulariopsis brevicaulis*, se observarán filamentos delgados y múltiples conidias ovoides con doble membrana.

c.2) Para *Aspergillus spp* se observarán filamentos delgados que son generalmente tabicados, algunas conidias y en ocasiones hasta las cabezas aspergilaes, particularmente en casos de onicólisis.

c.3) Para el caso de *Fusarium sp*, *Scytalidium hyalinum*, *Acremonium* y *Penicillium*, se observaran filamentos delgados hialinos.

c.4) Cuando los hongos son dematiáceos como en el caso de *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia* y *Scytalidium dimidiatum*,

Se observaran filamentos más gruesos y con pigmentos negros.<sup>(9,21)</sup>

Para examinar muestras ungueales, en ocasiones cuando no se tiene experiencia, es de gran utilidad el reactivo negro de clorazol, éste es un colorante específico de la quitina, que tiñe la pared celular del hongo permitiendo visualizar al hongo claramente, sin ocasionar ningún artefacto.

<sup>(18)</sup>Algo que se debe considerar es que en el caso de los hongos hialinos, las estructuras se observarán bien definidas pero, para los hongos dematiaceos esta tinción no serviría debido a que las estructuras presentan pigmento negro y adicionarles este colorante, solo ocasionaría la producción de artefactos que no permitiría observar los elementos fúngicos adecuadamente.

La tinta azul de Parker permanente (en volúmenes iguales de KOH y tinta azul de Parker) ayuda en los casos donde las hifas son escasas y cortas, pero tiene el inconveniente que requiere de digestión durante 24 h para que las

estructuras de los hongos se impregnen del colorante, éste no es un colorante específico de la quitina. <sup>(18)</sup>

#### ✓ Cultivo

Dos tipos de medios deben ser usados para el cultivo, uno con cicloheximida y otro sin ésta <sup>(9, 10,18)</sup>. La cicloheximida inhibe el crecimiento de muchos no-dermatofitos y puede ser usada para la selectividad de los dermatofitos patógenos. Ejemplos de medios que contienen cicloheximida es el medio DTM (de las siglas en inglés Dermatophyte Test Media) y Saboraud más antibióticos (Mycosel). <sup>(11, 18,28)</sup>

El DTM contiene nutrientes que promueven el crecimiento de dermatofitos, antibióticos (por ejemplo cicloheximida, gentamicina y clortetraciclina) que inhiben el crecimiento de hongos y bacterias contaminantes; y el rojo de fenol como indicador de pH. La presencia de un dermatofito cambia el color del medio de amarillo a rojo. Desafortunadamente algunos hongos mohos pueden cambiar el medio a rojo. <sup>(18,28)</sup>

El uso de medio libres de cicloheximida como el agar Saboraud y el papa dextrosa agar tienen las características de hacer crecer hongos no-dermatofitos. El cloramfenicol es usualmente añadido al cultivo para inhibir el crecimiento de bacterias <sup>(9, 12,18)</sup>

Los cultivos para el caso de dermatofitos tardan de 7 a 10 días o incluso algunas semanas, ya que estos son de crecimiento lento, para los mohos no-dermatofitos se incuban a temperatura ambiente y como tienen un desarrollo



rápido en 24 o 48 horas se presentan las colonias desarrolladas. Las características macroscópicas y microscópicas dependen de cada uno de los hongos.

La identificación de los mohos requiere de criterios estrictos. English<sup>(3)</sup> estableció que para el diagnóstico correcto de onicomycosis por mohos: I) el examen directo con KOH debe ser positivo observando la presencia de filamentos; II) no deben aislarse dermatofitos, III) 5/20 cultivos deben ser puros y abundantes y siempre con la misma especie fúngica cultivada.<sup>(3,10,12,22,77)</sup> Estos criterios en la práctica clínica habitual pueden resultar costosos y demandan tiempo prolongado hasta llegar a una conclusión, pero evitan falsos-negativos y medidas terapéuticas inadecuadas.<sup>(12)</sup>

Cuando se realiza un examen directo y un cultivo para hongos a partir de una lesión ungueal, pueden presentarse cuatro resultados; así, ambos dan resultado positivo, ambos resultan negativos, el examen directo es positivo y el cultivo negativo, el examen directo negativo y el cultivo positivo. Cada una de estas opciones en el caso de las onicomycosis, puede deberse a lo siguiente:<sup>(23)</sup>

### **Examen directo positivo y cultivo negativo**

Puede ser por:

- 1 Uso de antimicrobianos, incluidos los antimicóticos lo que impide el crecimiento del hongo.
- 2 La muestra ungueal sembrada es escasa.

3 La muestra ungueal sembrada es inapropiada, pues por ejemplo, se tomó de un área muy superficial o muy alejada del lugar de actividad actual del hongo.

4 Uso de medios de cultivos inadecuados

5 Contaminación de la muestra por bacterias en el punto mismo de la lesión.

### **Examen directo negativo y cultivo positivo**

Puede ser por:

1 uso local o sistémico de antimicrobianos, incluidos los antimicóticos, lo que destruye o deforma las estructuras.

2 Uso de sustancias que interfieren la visualización de las estructuras micóticas, estas sustancias incluyen talco, cremas, ungüentos y tinturas entre otros.

3 El número de medios examinados es insuficiente

4 La revisión de cada medio es insuficiente. No basta con examinar unos pocos campos, sino que el medio debe ser examinado en su totalidad.

5 La idoneidad profesional de laboratorio. <sup>(46)</sup>

### **Examen directo y cultivo negativos**

En este caso:

1 No tiene, realmente, onicomosis.

2 Una combinación de las causas expresadas antes; por ejemplo, la presencia de materiales que dificulten la visualización del hongo y el uso de medios inapropiados.

## Examen directo y cultivo positivos

La lesión es de naturaleza micótica.<sup>(23)</sup>

### ✓ Examen histológico

.El examen histológico de muestras ungueales puede ser necesario cuando la preparación con KOH y cultivos son repetidamente negativos, y se sospecha de onicomycosis. El colorante ácido de Schiff demuestra la presencia de ciertos polisacáridos, especialmente glicógeno y mucoproteínas que están presentes en la pared celular de la hifa del hongo. Una prueba positiva de éste es observada cuando la hifa del hongo aparece de color rojo intenso.<sup>(78,79)</sup>

El estudio histológico de la uña muestra fehacientemente si el moho aislado es invasor (penetra en la profundidad de la placa ungueal), o bien se encuentra en la superficie de la uña. Es decir, las biopsias confirman la contribución del moho aislado en la distrofia ungueal, pero el estudio histológico de las uñas aisladamente no permite la identificación de la especie infectante, requiriéndose conjuntamente el estudio micológico.<sup>(12)</sup>

Existen otras técnicas de difícil aplicación en el diagnóstico rutinario, es decir, de uso no generalizado actualmente, que mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo permiten identificar *in situ* con diferenciación molecular específica la participación de mohos en la patología ungueal<sup>(18)</sup>

### 3.15 Microbiología

En esta sección se mencionan las características macroscópicas y microscópicas de los hongos filamentosos oportunistas más comunes causantes de la onicomycosis

#### *Acremonium (Cephalosporium)*

*Acremonium* es la fase perfecta de *Cephalosporium*. Es un hongo filamentoso hialino, que presenta un crecimiento blanco. El color de la colonia es blanco-grisáceo, rosa o marrón, de aspecto vellosa-húmeda, da el aspecto de “pelos mojados de ratón” sin pigmento. Las conidias son unicelulares, vasocatenuladas en cadena, con la más joven en la base, o gliospóricas (en una masa conidial), surgen de fiálides cortas, no ramificadas sencillas, ahusadas. Los estados teleomorfos son: *Emericellopsis*, *Nectria*, *Wallrothiella*, *Mycocitrus*, *Ceratocystis*, *Hypocrea*, etc. (21, 34,80, 81)



Fotografía de *Acremonium* sp. tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Alternaria sp*

Es un hongo dematiáceo que se aísla con gran frecuencia en el medio ambiente, este género de hongos puede ocasionar cuadros respiratorios de tipo alérgico y feohifomicosis.

El cultivo es de crecimiento rápido, llegando a cubrir por completo una caja Petri en un periodo de cinco a diez días. La colonia es de color gris oscuro, verde o negro, de superficie aterciopelada, plana, seca con bordes irregulares y en ocasiones lo cubre un velo veloso blanco.

Las conidias de *Alternaria* son de forma variable, aunque la mayoría son alargadas, con una base ancha y el extremo distal un poco más delgado, presentan septos longitudinales y transversales.

Las conidias pueden estar aisladas o formando cadenas, en las cuales la primera conidia se origina de un orificio pequeño en el extremo del conidióforo, y a partir del extremo distal de la primera conidia se origina otra, y así de manera sucesiva hasta formarse cadenas de cinco conidias o más. Las conidias en este género de hongos se originan por un proceso simpodial.

La forma de reproducción sexual de este hongo, lo ubica en la subdivisión: *Ascomycotina*, en los géneros *Pleospora sp* y *Clathrospora sp* <sup>(21, 34,80)</sup>



Fotografía de *Alternaria sp.* tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Aspergillus sp*

Las colonias son de crecimiento rápido, compactas, de aspecto granuloso, que al inicio son blanquecinas y después azul-verdosas, amarillo azufre o negras dependiendo de la especie. Los conidióforos son rectos, hialinos o ligeramente pigmentados con una importante dilatación en su ápice, lo que constituye la vesícula que tiene forma esférica o de mazo y está recubierta por células conidiógenas que nacen directamente de la misma.

Las células conidiógenas (fiálides) son alargadas cónicas o vesiculosas, que producen las fialoconidias (esféricas u ovaladas de paredes lisas o espinosas) que se disponen en cadenas basípetas. Este conjunto de estructuras le da una forma específica a la cabeza conidial característica en cada una de las especies <sup>(21,34)</sup>

Cuadro 4 Características macroscópicas y microscópicas de las especies de *Aspergillus*

| Especie                      | Características macroscópicas de la colonia   | Características microscópicas  |
|------------------------------|---|--|
| <i>Aspergillus niger</i>     | son de tamaño ilimitado, de color negro, de aspecto pulverulenta.   | La cabeza aspergilar, esta compuesta por conidióforos largos, vesícula redonda de donde nacen dos series de esterigmas                       |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | Son de tamaño ilimitado, color verde con un halo micelial blanco alrededor de aspecto plano, polvosa, aterciopelada y seca. | La cabeza aspergilar; esta compuesta por conidióforos cortos, vesícula semirredonda, de la que nace alrededor, una sola serie de esterigmas. |
| <i>Aspergillus flavus</i>    | Tamaño ilimitado, color verde amarillento, de aspecto plana, polvosa y aterciopelada.                                       | La cabeza aspergilar; esta compuesta por conidioforos largos, vesícula redonda   |
| <i>Aspergillus terreus</i>   | Tamaño ilimitado, color inicialmente blanco, cambia a beige, de aspecto plana, granulosa o pulverulenta                     | La cabeza aspergilar; esta compuesta por conidióforos largos, vesículas redondas, de donde nacen dos series de esterigmas.                   |
| <i>Aspergillus clavatus</i>  | Tamaño ilimitado, color verde, con un ligero halo blanco, aspecto plana, granulosa o pulverulenta.                          | La cabeza aspergilar; esta compuesta por conidióforos largos, vesícula en forma de clava, de donde nacen una serie de esterigmas             |



Fotografía de *Aspergillus* sp. tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Cladosporium sp*

Es un hongo dematiáceo, agente etiológico de la feohifomicosis y productor de alergias, se cultiva con gran frecuencia a partir de diversos productos biológicos.

Su crecimiento es rápido, el anverso de la colonia cubre todo el medio de cultivo es de color verde oscuro, las colonias son planas, secas aterciopeladas con algunos surcos, en el reverso presentan pigmento negro difusible al medio.

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de cadenas de blastoconidias, que pueden ser simples o ramificadas. Las ramas y las conidias siguen extendiéndose, produciendo cadenas irregulares con la célula más joven en el remare (blastocatenuladas). Las conidias miden de dos a cuatro micrómetros de diámetro, son de forma oval, su crecimiento es de tipo acrópeto y entre una y otra parece existir un material hialino en el sitio de unión.

Incluyen especies de *Hormodendrum*, *Heterosporium* y otras. Estados teleomorfos: *Mycosphaerella*, *Venturia*, *Apiosporina*, *Zopfia*. (21, 34,80)





Fotografía de *Cladosporium* sp. tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Curvularia* sp

La colonia es de crecimiento rápido, vellosa de color pardo, con negro en el reverso. Es un dematiáceo de micelio septado con conidióforos en grupos o aislados que producen poroconidias fragmentadas, de forma cilíndrica o ligeramente curvadas con septo transversal. En algunas especies, los conidióforos salen de un estroma. El estado teleomorfo es *Cochliobolus*.

Se aísla con alguna frecuencia a partir de los cultivos de productos biológicos.

Es agente etiológico de queratitis micótica, en contadas ocasiones lo es de la feohifomicosis. (21, 34,80)

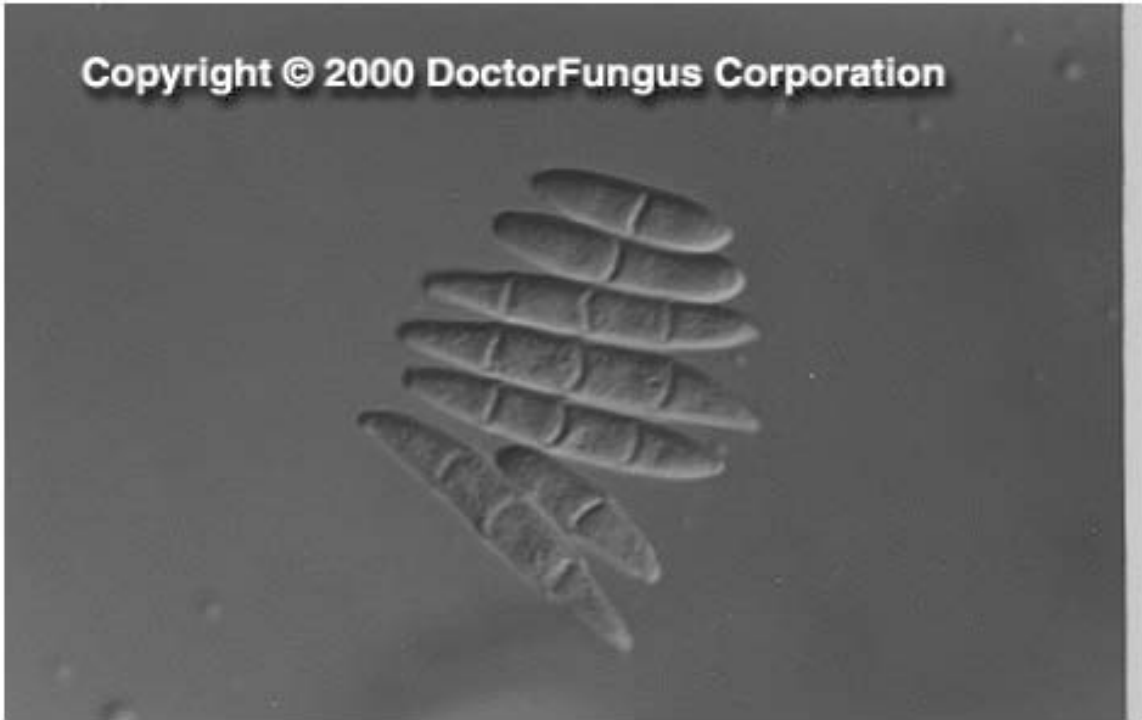


Fotografía de *Curvularia* sp. tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Fusarium* sp

Presenta micelio vellosos o algodonoso, de color rojo, rosa, púrpura, verde u otro; algunas veces tiene pigmento variable, generalmente lila en el reverso de la colonia. Se dan conidióforos únicos o agrupados en esporodoquios. Las conidias se producen solas o en grupos, hialinas, unicelulares o tabicadas transversalmente. Las microconidias son de una sola célula, frecuentemente numerosas, en cadenas o en grupos. Las macroconidias son de una sola célula, frecuentemente numerosas, en cadenas o en grupos, son alargadas y cilíndricas, pero más frecuentemente en forma de luna creciente o falciformes; también se producen clamidoconidias terminales o intercalares. <sup>(21,34, 47)</sup>

Copyright © 2000 DoctorFungus Corporation



Fotografía de *Fusarium sp.* tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

#### *Onychocola canadensis*

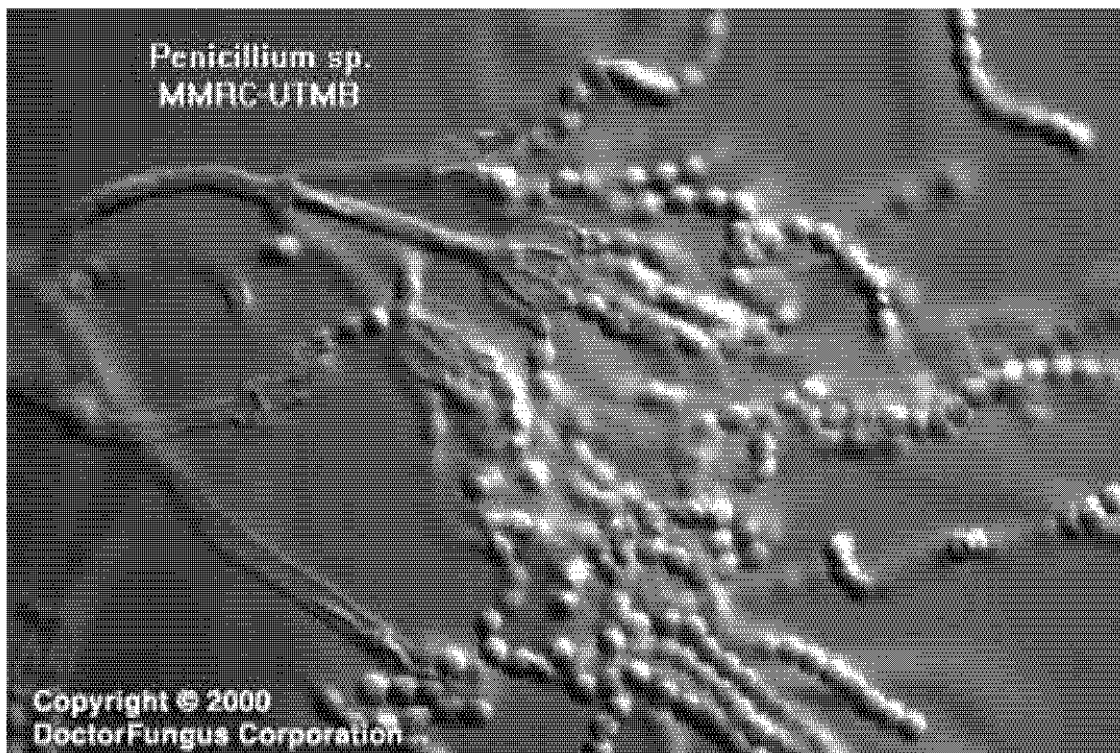
La colonia es de crecimiento rápido, aterciopelada, de color por lo general amarilla o marrón, el reverso es de color gris. Las arthroconidias son formadas después de 21 días, son amplias, elipsoidales a casi esféricas, lisas, por lo general unicelulares (pero de vez en cuando son pluricelulares), a menudo son encontradas en cadenas largas que no se fragmentan fácilmente en conidias separadas, en cultivos viejos podrían formar hifas de distintivo tamaño y color.

(37)

#### *Penicillium sp*

El crecimiento es rápido hasta formar una colonia finita, de color verde, con un halo blanquecino en la periferia, de forma plana y aspecto polvosa, aterciopelada. El reverso no presenta pigmento. El micelio es blanco, tabicado

y multiramificado. Los conidióforos surgen en varias formas, produciendo fiálides aisladas o en grupos, o de mótula ramificadas, las cuales le dan aspecto de cepillo. Las conidias son unicelulares y en cadenas, con la más joven en la base. Las conidias son incoloras o tienen pigmentación verde oscura y verde azulada. En ocasiones, los conidióforos se acumulan en haces llamados colema. Existen estados teleomorfos identificados, como *Eupenicillium*, *Talaromyces*, *Hamigera*, *Penicillopsis* y *Trichocoma*.<sup>(21,34)</sup>



Fotografía tomada de [www.doctorfungus.com](http://www.doctorfungus.com)

### *Scopulariopsis brevicaulis*

Las colonias de *Scopulariopsis brevicaulis* crecen rápidamente y producen estructuras conidiales alrededor de los 7 días en agar dextrosa Saboraud a temperatura ambiente. Inicialmente la colonia desarrolla micelio veloso, blanco al principio y después gris, canela o beige marfil intenso que frecuentemente se parece a *Microsporum gypseum*. Las conidias se producen de un conidióforo

bien desarrollado, o bien, por anélicos solos o en grupos, directamente a partir del micelio. Las conidias son de pared gruesa y rugosa, dispuestas en cadenas basípetas. Los anélicos proliferan en forma recurrente durante la producción de conidias. Los estados teleomorfos son diversos, los cuales incluyen *Microsascus* y *Chaetonium*. (21, 34, 41,80)



Fotografía de *Scopulariopsis brevicaulis* tomada de ref. 24

### *Scytalidium* sp

*S. dimidiatum* crece en un medio de cultivo que le proporcione fuente de carbono y nitrógeno (Ejem agar dextrosa Sabouraud), es un hongo fuliginoso con arthroconidias. Se presenta de dos formas diferentes dependiendo de su procedencia, si ésta es de zonas del Caribe y del oeste de África, presenta un crecimiento rápido con presencia de abundante micelio algodonoso grisáceo o negruzco. En cambio, si la procedencia es de Asia, India y el este de África,

presenta un crecimiento lento con escaso micelio aéreo y menor número de arthroconidias, al principio las hifas son hialinas que al madurar pasan a color marrón. Es un hongo dematiáceo productor de fialoconidias tricelulares agrupadas en picnidios.

*S. hyalinum* generalmente forma arthroconidias dentro de 14 días y son hialinas. Las colonias de *S. hyalinum* son blancas polvosas y el reverso de color amarillo pálido. (21, 34, 43, 44 ,80)

### 3.15 Tratamiento

El tratamiento de las onicomicosis es un reto terapéutico complejo determinado por las características anatómicas del sustrato ungueal. Según el área o masa ungueal afectada, el tratamiento puede tener un resultado variable puesto que la respuesta terapéutica va a ser diferente. La presencia de afección de la matriz ungueal y/o de los bordes laterales y el grosor de la lámina ungueal determinarán la respuesta del tratamiento.<sup>(81)</sup>

Para el caso de la onicomicosis por hongos mohos el manejo terapéutico es complejo e insatisfactorio, debido a que no suelen responder a ningún tratamiento, tanto si se utilizan antimicóticos orales como tópicos o queratinolíticos, se han reportado algunos casos en donde hay una respuesta favorable a algunos de los antimicóticos orales o tópicos.<sup>(82)</sup> cuadro 5 y 6

Cuadro 5 Antimicóticos orales para el tratamiento de onicomicosis por hongos mohos no dermatofitos

| Microorganismo                   | Itraconazol(ref) | Terbinafina(ref) | Fluconazol(ref) |
|----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <i>Acremonium sp</i>             | +<br>(43,83)     | +<br>(43)        | NR              |
| <i>Alternaria sp</i>             | +<br>(87)        | +<br>(87)        | NR              |
| <i>Aspergillus sp</i>            | +                | +                | NR              |
| <i>Cladosporium sp</i>           | NR               | NR               | NR              |
| <i>Curvularia sp</i>             | NR               | NR               | NR              |
| <i>Fusarium sp</i>               | +<br>(43,56,72)  | +<br>(43,72)     | -<br>(56)       |
| <i>Onychocola sp</i>             | -<br>(38,72)     | -<br>38          | -<br>38         |
| <i>Penicillium sp</i>            | NR               | NR               | NR              |
| <i>Scopulariosis brevicaulis</i> | +<br>(38,43,88)  | +<br>(41,43,88)  | -<br>(41)       |
| <i>Scytalidium sp</i>            | -<br>(43,73,85)  | -<br>(43,83-85)  | -<br>(43,84,85) |

+ = respuesta favorable      -= respuesta no favorable      NR= no hay reportes

Cuadro 6 Antimicóticos tópicos para el tratamiento de onicomicosis por hongos mohos no dermatofitos

| Microorganismo                   | Ciclopirox(ref) | Amorolfina (ref.) | Bifonazol/urea (ref.) |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| <i>Acremonium sp</i>             | +<br>(83)       | NR                | NR                    |
| <i>Alternaria sp</i>             | NR              | NR                | NR                    |
| <i>Aspergillus sp</i>            | NR              | NR                | +<br>(30,89)          |
| <i>Cladosporium sp</i>           | NR              | NR                | NR                    |
| <i>Curvularia sp</i>             | NR              | NR                | NR                    |
| <i>Fusarium sp</i>               | +<br>(72,83)    | NR                | NR                    |
| <i>Onychocola sp</i>             | -<br>(38)       | -<br>(38)         | NR                    |
| <i>Penicillium sp</i>            | NR              | NR                | NR                    |
| <i>Scopulariosis brevicaulis</i> | +<br>(83)       | -<br>(83)         | +<br>(30,89)          |
| <i>Scytalidium sp</i>            | +<br>(41)       | +<br>(41)         | -<br>(41)             |

+ = respuesta favorable      -= respuesta no favorable      NR= no hay reportes

Para establecer un esquema terapéutico exitoso, es preciso tomar en cuenta no solo el medicamento que se va a administrar (facilidad de uso, duración del tratamiento, interacciones medicamentosas y posibles efectos colaterales); sino además, factores del paciente como la edad, enfermedades intercurrentes, la

forma clínica, etiología de la onicomicosis y velocidad de crecimiento de las uñas

Los principios generales del tratamiento son comunes e incluyen, eliminar o mejorar los factores predisponentes, remover en lo posible la queratina infectada y el utilizar racionalmente los antimicóticos. <sup>(17)</sup>

### 3.16 Profilaxis

Para la onicomicosis en uñas de los pies se deberán seguir las siguientes medidas higiénicas que ayuden a prevenir reinfecciones y recurrencias:

- Deberán mantenerse las uñas limpias y cortas
- Los calcetines que se usen deberán ser hechos de material adsorbente (ejemplo algodón o lana)
- Los pies se deberán mantener completamente secos así como los espacios interdigitales después de haber finalizado la ducha.
- Usar zapatos confortables de la talla correcta y adecuada
- Descartar zapatos viejos y gastados que pueden tener una gran cantidad de esporas fúngicas
  
- Usar calzado apropiado (uso de sandalias) para quienes asisten a áreas comunales como baños públicos, albercas, “spa”, gimnasio,, etc.
- Aplicar medicamentos antifúngicos tópicos regularmente para los pies y las uñas de los pies



- Aplicar antifúngicos en polvo o “spray” dentro de los zapatos durante una semana o más.

Para el caso de la onicomicosis en las uñas de las manos las medidas higiénicas a seguir son:

- Mantener las uñas cortas, limpias y secas
- Disminuir el contacto con el agua, mediante el uso de guantes.
- Aplicar medicamentos antifúngicos tópicos regularmente en las uñas de las manos<sup>(90,91)</sup>

#### **4) CONCLUSIONES**

La onicomicosis causada por hongos filamentosos oportunistas es un padecimiento que necesita ser correctamente diagnosticado, debido a sus semejanzas clínicas con la que es causada por dermatofitos y a la amplia distribución de estos hongos oportunistas en el medio ambiente, ya que en algunos casos solamente pueden ser contaminantes de los medios de cultivo y no tener significado clínico, ni mucho menos implicaciones terapéuticas. Lo anterior ayuda a seleccionar adecuadamente la terapia con el antimicótico que ofrezca la mayor efectividad y seguridad para el paciente.

La presente revisión abarcó los aspectos más importantes de la enfermedad, y servirá de guía para orientar a los médicos generales, dermatólogos y personal de laboratorio en las consultas rutinarias.

## 5) BIBLIOGRAFÍA

1. André J, Achten G. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:481-490
2. Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105:263-274.
3. Englis M.P. Nails and fungi. *Int J Dermatol* 1976; 94:697-701
4. Ramesh V, Singh R. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1983; 22:148-152.
5. Ramani R, Srinivas CR, Anathakrishnan R, et al. Molds in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1993; 32:877-878.
6. Álvarez M.I, González L.A, Castro L.A. Onychomycosis in Cali Colombia. *Mycopathología* 2004; 158:181-186.
7. Garg A, Venkatesh V, Singh M, et al. Onychomycosis in Central India: a clinicoetiologic correlation. *Int J Dermatol* 2004; 43:498-502.
8. Arce M, Arenas R, Barba J.F, et al. Experiencia clínica en el tratamiento de las onicomicosis. Novartis 2002.
9. Bonifaz A, Fierro L. Guía de onicomicosis. Novartis 2004
10. Greer D. Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34:521-524.
11. Mehregan D.A, Mehregan D.R, Rinker A. Onychomycosis. *Cutis* 1997; 59:247-248.
12. Del Palacio A, Pazos C, Cuetara S. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:439-442.
13. Rosenthal SA, Stritzler R, Villafane J. Onychomycosis caused by *Aspergillus fumigatus*. *Arch Dermatol* 1968; 97:685-687.

14. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity ? A study of 51 cases. *Mycoses* 2000; 43:29-33.
15. Walshe M.M, English M. Fungi and nails. *Br J Dermatol* 1966; 78:198-207
16. Campbell C.K, Kurwa A, Abdel-Aziz A-H.M, et al. Fungal infection of skin and nails by *Hendersonula toruloidea*. *Br J Dermatol* 1993; 89:45-52.
17. Bengoa B.E. Onicomycosis por mohos en el Centro Dermatológico Pascua. Tesis UNAM 2004. 77 pp
18. Barranco V. New approaches to the diagnosis and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1994; 33:292-299.
19. Flores H, Mendoza C, Arenas R. Onicomycosis por *Scytalidium*. Revisión de infecciones por *Scytalidium* (scytalidiosis) a propósito de un caso de melanoniquia. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:168-173.
20. Arenas R, Bonifaz A, Chávez G et al. Primer Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Micosis superficiales. *Dermatología Rev Mex* 1999; 43:80-88.
21. Bonifaz A. Micología Médica Básica Méndez Editores México D.F. 2ª Ed 2000.
22. Arenas R. Las onicomycosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Med Mex* 1990; 126:84-91.
23. Escobar M.L, Carmona-Fonseca J. Examen directo y cultivo en onicomycosis. *Piel* 2001; 16:63-68.
24. Jodra O, Torres J. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomycosis. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16:S11-S15.
25. Asbati M, Bell A, Cavallera E. Onicomycosis por hongos no dermatofitos. Estudio retrospectivo en 4 años. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002; 22:160-166

26. Ellis D.H, Watson A.B, Marley J.E, et al. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol* 1997; 136:490-493.
27. Ellis D.H, Marley J.E, Watson A.B, et al. Significance of Non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology* 1997; 194(supl 1):40-42.
28. Maestre J.R, Almagro M. Onicomycosis por hongos no dermatofitos. *Piel* 1991; 6:479-488.
29. Gupta A, Linde C.W, Summerbell R.C. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol* 1997; 36:783-787
30. Araoz L. Onicomycosis: tratamiento con bifonazol-urea. Tesis UNAM.1993. 74pp
31. Esquivias G. Estudio de tiña de las uñas y onicomycosis. Tesis UNAM 1989. 94pp
32. Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy:1985-2000. *Mycoses* 2005; 48:42-44
33. Romano C, Paccagnini E, Difonzo E. Onychomycosis caused by *Alternaria spp* in Tuscany, Italy from 1985 to 1999. *Mycoses* 2001; 44:73-76
34. Rippon J. Tratado de Micología Médica. Contaminantes comunes en el laboratorio 3 edición McGraw-Hill 1990
35. Dixon, D. M, Polak-Wyss. A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses* 1991; 34:1-18.
36. Bodey G, Boktour M, Mays S, et al. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:659-666.

37. Godoy P, Nunes F, Silva V, et al. Onychomycosis is caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxisporum* in São Paulo , Brazil. *Mycopathologia* 2004; 137: 287-290.
38. Gupta A, Summerbell R.C. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis* : Ten case reports and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:4410-417.
39. Tosti A, Piraccini B.M, Iorenzi S. Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis* clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol* 1996; 135:799-802.
40. Filipello V, Fusconi A, Querio FL. *Scopulariopsis brevicaulis* : keratinophilic or a keratinolytic fungus?. *Mycoses* 2000; 43:281-292
41. Gupta A, Ryder J.E, Baran R, et al. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003 ; 21 :257-268.
42. Hay R.J, Moore M.K, Clinical features of superficial fungal infections caused by *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum*. *Br J Dermatol* 1984;110:677-683.
43. Elewski B.E. Onychomycosis caused by *Scytalidium dimidiatum* *J. Am Acad Dermatol* 1996; 35:336-338.
44. Elewski B.E, Greer D.L. *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum* *Arch Dermatol* 1991; 127:1041-1044.
45. Pérez P. Hernández A. Diagnóstico diferencial de las infecciones ungueales. *Piel* 1999; 14:367-372.
46. Bonifaz A. Onicomycosis y calidad de vida. Novartis 2003

47. Tosti A, Piraccini B.M, Iorizzo M. Management of onychomycosis in children. *Dermatol Clin* 2002; 21:507-509
48. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl 65):1-4.
49. Vélez A, Linares M.J, Fernández J.C, et al. Study of onychomycosis in Córdoba, Spain: Prevailing fungi and pattern of infection. *Mycopathología* 1997; 137:1-8.
50. Arenas R, Ocejó D. Onicomycosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex* 1997; 41:171-175.
51. Escobar M.L, Carmona-Fonseca J. Onicomycosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20:6-10.
52. Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis : epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 1999; 38(suppl 2):7-12.
53. Midgley G, Moore M.K. Nail infections. *Dermatol Clin* 1996; 14:41-49
54. Reynoso S. Tiña de las uñas. Experiencia de diez años en el laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1996; 5:5-10
55. Zaias N, Tosti A, Rebell G et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum* *J Am Acad Dermatol* 1996;34:302-304.
56. Criberre B.J, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatol* 2004; 150:414-420.

57. Dompmartin D., Dompmartin A, Deluol A.M et al. Onychomycosis and AIDS. clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1998; 139:665-671.
58. Arenas R, Rubalcaba J, Leyva J , et al. Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2. *Dermatología Rev Mex* 1999; 43:1-7
59. Gupta A, Konnikov N, MacDonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139:665-671.
60. Dogra S, Kumar B, Bhansali A, et al. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in india. *Int J Dermatol* 2002; 41:647-651
61. Farkas B, Paul C, Dobozy A et al. Terbinafine(Lamisil®) treatment of toenail onychomycosis in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicentre trial. *Br J Dermatol* 2002; 146:254-260.
62. Saenz de Ocariz M.M.S, Arenas R. Ranero-Juarez G.A et al. Frequency of toenail onychomycosis in patients with cutaneous manifestations of chronic venous insufficiency. *Int J Dermatol* 2001; 40:18-25
63. Heikkla H, Stubbs S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol* 1995; 133:699-703.
64. Kam K.M, Au W.F, Wong P et al. Onychomycosis in Hong Kong. *Int J Dermatol* 1997; 36:757-761.
65. Kiraz M, Yegēnođlu Y, Erturan Z, et al. The epidemiology of onychomycoses in Istanbul, Turkey. *Mycoses* 1999; 42:323-329.
66. Madasamy M, Soo TS. Onychomycosis in Malaysia. *Mycopathologia* 1999;147:29-32.
67. Khrosravi A.R, Monsouri P. Onychomycosis in Tehran, Iran: Prevailing fungi, And treatment with itraconazole. *Mycopathologia* 2000; 150:9-13



68. Koussidou T, Deuhotou D, Karakatsanis G, et al. Onychomycosis in Northern Greece during 1994-1998. *Mycoses* 2002; 45:29-37.
69. Lemm M del C, Cortés J.A. Anatomía y fisiología normal de la uña. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997; 6:91-97.
70. Baran R, Hay R.J, Tosti A, et al. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 139:567-571
71. Drayton G.E. Onychomycosis *Current treatment options in infections diseases* 2001; 3:237-246.
72. Mahoney J.M, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:463-467.
73. Piraccini B.M, Tosti A. White superficial Onychomycosis *Arch Dermatol* 2004; 140:696-701.
74. Denning D.W, Evans E.G, Kibbler C.C, et al. Fungal nail disease: a guide to good practice (report of a working Group of the British Society for Medical Mycology). *BMJ* 1995; 311:1277-1281.
75. Jaffe R. Onychomycosis. Recognition, Diagnosis, and Management. *Arch Farm Med* 1998; 7:587-592.
76. Gupta A, Ryder J.E. The use of oral antifungal agent to treat onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:469-479.
77. Gupta A, Cooper E.A, Madonald P, et al. Utility of inoculum counting (Walshe and English criterial in clinical diagnosis of onychomycosis caused by nondermatophyti filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2115-2121

78. Reisberger E.M, Abels C, Landthaler M, et al. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol* 2003; 148:749-754.
79. Fletcher C.L, Hay R.J, Smeeton N.C. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *Br J Dermatol* 2004, 150:701-705.
80. López R, Méndez L.J, Hernández F. *Micología Medica*. Editorial Trillas. México 1er ed 1995.
81. Summerbell R.C, Kane J, Kraiden S. Onychomycosis, Tinea pedis and Tinea Manuum caused by Non-dermatophyte Filamentous Fungi. *Mycoses* 1989; 32:609-619.
82. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev iberoam Micol* 2002; 19:127-129.
83. Gupta A, Ryder J.E. The use of oral antifungal agent to treat onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:469-479.
84. Teik-Jin A, Seow Cs. Three cases of *Natrassia mangiferae*(*Scytalidium dimidiatum*) infection in Singapore. *Int J Dermatol* 2002; 41:53-55.
85. Tosti A, Piraccini B.M, Lorenzi S, et al. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:491-497.
86. Lebwohl M. G, Daniel C.R, Leyden J, et al. Efficacy and safety of terbinafine for nondermatophyte and mixed nondermatophyte and dermatophyte toenail onychomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40:358-360.
87. DeDoncker R.G, Scher R.K, Baran R, et al. Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed

infection with dermatophytes and molds:A multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:173-177.

88. Gupta A, Gregurek-Novak T. Efficacy of Itraconazole, Terbinafine, Fluconazole, Griseofulvin and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaullis* causing onychomycosis of the toes. *Dermatology* 2001; 202:235-238.

89. Bonifaz A, Guzman A, García C et al. Efficacy and safety of bifonazole urea in the two-phase treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34:500-503

90. Scher R.K, Baran R. Onychomycosis in clinical practice : factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl65):5-9.

91. Hull P.R. Onychomycosis-Treatment Relapse and Re-Infection.*Dermatology* 1997; 194(suppl 11):7-9.