



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LA MEJORÍA DE ONICOMICOSIS EN
PACIENTES CON VIH POSTERIOR AL INICIO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COMBINADA SIN TERAPIA ANTIMICÓTICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. LUISA PATRICIA RUIZ LÓPEZ

TUTOR:

DRA. LAURA GABRIELA MORENO COUTIÑO

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014



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.

Este trabajo fue realizado en la Secretaría de Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González; División de Dermatología: Sección de Micología. En colaboración con la División de Infectología y el Departamento de Investigación, por la Dra. Luisa Patricia Ruiz López con la dirección y supervisión de la Dra. Laura Gabriela Moreno Coutiño y el Dr. Ramón Felipe Fernández Martínez.

Este trabajo de Tesis con No. PROT 06-91-2013 presentado por el alumno Luisa Patricia Ruiz López se presenta en formato de artículo con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Laura Gabriela Moreno Coutiño, y la División de Enseñanza e Investigación a cargo del Dr. Octavio Sierra Martínez con fecha de julio del 2014, para su impresión final.



Dirección de Enseñanza e Investigación
Dr. Octavio Sierra Martínez

Tutor principal



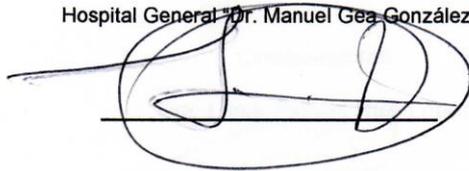
Dra. Laura Gabriela Moreno Coutiño

ESTADÍSTICA DE LA MEJORA DE ONCOLOGÍA EN
LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN AL INICIO DE TERAPIA
PARA EL TRATAMIENTO LOCAL SIN TERAPIA ANTICANCEROSA

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez

Dirección de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



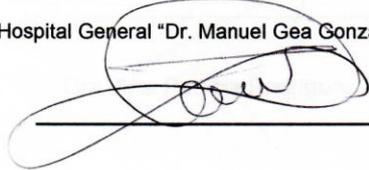
Dra. María Elisa Vega Memije

Subdirección de Investigación Biomédica
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Luciano Domínguez Soto

Jefatura de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. Laura Gabriela Moreno Coutiño

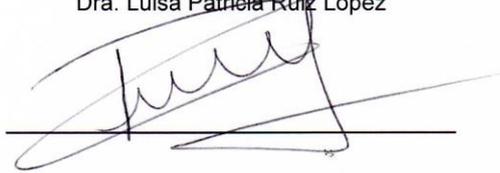
División de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González



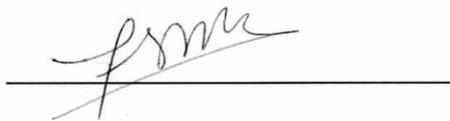
**EVALUACIÓN DE LA MEJORÍA DE ONICOMICOSIS EN
PACIENTES CON VIH POSTERIOR AL INICIO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COMBINADA SIN TERAPIA ANTIMICÓTICA**

Colaboradores:

Dra. Luisa Patricia Ruiz López



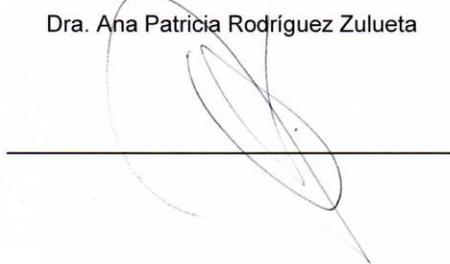
Dra. Laura Gabriela Moreno Coutiño



Dr. Ramón Felipe Fernández Martínez



Dra. Ana Patricia Rodríguez Zulueta



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a quiénes les debo todo lo que soy. Gracias por todo su apoyo, comprensión, por impulsarme a ser mejor cada día, por esperar siempre lo mejor de mí, por su confianza, su paciencia, pero sobre todo, gracias por el amor incondicional que me demuestran día a día, por estar siempre ahí, en las buenas y en las malas. Los amo con todo el corazón y con todo lo que soy, esto es para ustedes.

A mis hermanos, por caminar siempre a mi lado, apoyándome, queriéndome como soy, así sin más. Porque además de ser mis hermanos son mis amigos, por enseñarme a dar sin esperar nada a cambio, por cuidarme y protegerme siempre. No tengo palabras para describir lo mucho que los amo y lo afortunada y orgullosa que me siento por tenerlos en mi vida.

A mi Lola, la peludita que me ha acompañado a lo largo de mi carrera, enseñándome un amor puro, incondicional, desinteresado, leal; alegrando mis días e iluminando mi vida con su sola presencia, te amo.

A mis amigos: Julio, Vianey, Karel, Yamil, Yoalli, Emma, Dení, Brenda; por estar en mi vida y llenarla de momentos felices, de risas, por escucharme, por apoyarme y estar presentes en los momentos importantes, por darle sabor y alegría a mi vida. Su amistad es de las cosas más valiosas e importantes que tengo, los quiero montones.

A mis compañeros: Hilda, por ser “mi persona” estos 3 años, por tu autenticidad, alegría, por los días de estudio y los de no estudio, por tu cariño sincero e incondicional, tu amistad es de las mejores cosas que me pasaron aquí. A Stef, Jess, Dante, Cris, Andrés, María, Eli, por vivir juntos estos 3 años, llenos de cosas nuevas, buenas y malas, por las risas, las lágrimas, los desvelos, los corajes; el aprendizaje no sólo dermatológico, sino de vida, amistad y compañerismo. Me llevo 9 amigos y eso es invaluable, los quiero muchote.

A Gaby, por apoyarme en este proyecto y desarrollarlo conmigo, siempre con una sonrisa, porque hasta el trabajo lo haces ameno, por las pláticas, las risas, el chisme; porque además de excelente dermatóloga eres una excelente persona y amiga, esto no sería posible sin ti.

A Ramón, por tu contribución en este trabajo, por darme ánimo cuando creí que no saldría, pero sobre todo, porque eres una persona increíble, por tu risa escandalosa y contagiosa, por tu humor ácido, por ser tú.

A todo el Servicio de Micología, al Dr. Arenas, Elsita, Lalo, porque además de ser un servicio que siempre apoya a los residentes académicamente, es un servicio lleno de buena vibra, al que todos queremos regresar.

A mis adscritos: Adán, Vero, Marianita, Dany, Lore, José, Adri, Clos, Dra. Toussaint, Dra. Vega, Edu, Dra. Lacy; y a los jefes del Servicio: Dr. Domínguez y Dra. Hojyo; gracias por sus enseñanzas y su apoyo, por ayudar a formarme estos 3 años, a todos los respeto y admiro muchísimo.

Un especial agradecimiento a Jess, mi compañera y amiga, por ayudarme en la parte estadística, a pesar de todo el trabajo que tiene, no sabes lo mucho que valoro y agradezco tu apoyo y ayuda, te quiero mucho.

A todos los que de alguna manera ayudaron a que esto fuera posible.

ÍNDICE

Hoja de Título.....	8
Resumen.....	9
Abstract.....	10
Introducción.....	11
Materiales y métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Conclusión.....	18
Tablas.....	20
Figuras.....	22
Referencias.....	23

Título: Evaluación de la mejoría de onicomicosis en pacientes con VIH posterior al inicio de terapia antirretroviral combinada sin terapia antimicótica.

Autores: Dra. Luisa Patricia Ruíz López¹, Dra. Gabriela Moreno Coutiño¹, Dr. Ramón Fernández Martínez¹, Dra. Patricia Rodríguez Zulueta²

- 1- División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D.F. México.
- 2- Departamento de Infectología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D.F. México.

Palabras clave: VIH, onicomicosis, inmunosupresión, terapia antirretroviral, curación, mejoría, OSI

Autor correspondiente:

Dra. Gabriela Moreno-Coutiño
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Sección XVI C.P. 14080, Tlalpan, México D.F.
Teléfono y fax: 55 4000 3058
gmorenocoutino@gmail.com

Resumen

Antecedentes: La onicomycosis tiene una prevalencia del 20-44% en pacientes con infección por VIH y se presenta generalmente con conteos de CD4+ \leq 450 cel/ μ l. Existen reportes de caso de mejoría de onicomycosis posterior al inicio de terapia antirretroviral combinada, pero no existen estudios prospectivos que comprueben la existencia y frecuencia de este fenómeno.

Objetivos: Evaluar si los pacientes con infección por VIH y onicomycosis que inician terapia antirretroviral combinada presentan mejoría clínica y/o curación de la onicomycosis sin tratamiento antimicótico.

Pacientes/Métodos: Se incluyeron pacientes con infección por VIH y onicomycosis que no hubieran iniciado tratamiento con antirretrovirales y no hubieran recibido antimicóticos 6 meses previos. Se aplicó el Índice de Severidad de Onicomycosis (OSI), se realizó examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y cultivo en medio Sabouraud. Lo anterior se repitió a los 3 y 6 meses para evaluar si existía mejoría clínica y/o micológica. Se obtuvieron conteos de linfocitos CD4+ y cargas virales durante el período de estudio.

Resultados y conclusiones: Se incluyeron 16 pacientes, el sexo más afectado fue el masculino (68.7%), la forma clínica más frecuente fue la OSDL (31.3%). El agente causal más frecuente fue *Trichophyton rubrum*. El OSI disminuyó 21.5% a los 3 meses y 40% a los 6 meses posterior al inicio de antirretrovirales ($p= 0.05$). La mejoría se asoció significativamente a cargas virales $<100\ 000$ copias/ml ($p= 0.02$), y encontramos una tendencia a la mejoría, aunque no significativa, con conteos mayores de linfocitos CD4+. Esto podría deberse al incremento de linfocitos CD4+, a disminución del porcentaje de linfocitos Treg (CD4+CD25+) y/o a una disminución en la carga viral; sin embargo se necesitan estudios posteriores para comprobar estas hipótesis.

Abstract

Background: Onychomycosis in HIV- infected patients has a prevalence of 20-44% and is more frequently seen with CD4+ T cell counts ≤ 450 cell/ μ l. There are case reports of improvement in onychomycosis after initiation of combined antiretroviral therapy (cART), but there are no prospectives studies that prove the existence and frequency of this phenomenon.

Objectives: The aim of this study was to evaluate if HIV-infected patients with onychomycosis who start cART improve and/or cure without antifungal treatment.

Patients/Methods: We included HIV-infected patients with onychomycosis who had not started cART and had not received antifungal therapy during the six months prior to the study. We evaluated affected nails with the Onychomycosis Severity Index (OSI); nail scrapings were collected and direct microscopy with potassium hydroxide (KOH) as well as mycological culture were performed. We repeated these procedures at 3 and 6 months to assess changes. CD4 T cell counts and HIV viral load were obtained.

Results and conclusions: A total of 16 patients were included, with a male gender predominance (68.7%); distal and lateral subungual onychomycosis (DLSO) was the most common form (31.3%). *Trichophyton rubrum* was the most frequently isolated microorganism. OSI decreased 21.5% at 3 months and 40% at 6 months after initiation of antiretrovirals ($p= 0.05$). Improvement was significantly associated to viral loads $<100\ 000$ copies/ml ($p= 0.02$), and we found a nonsignificant tendency towards improvement with higher CD4+ T cell counts ($p= 0.84$). This could be due increase of CD4+ T cells, decreased percentage of Treg (CD4+CD25+) among CD4+ Tcells and/or a decreased viral load; but further studies are necessary to prove these hypothesis.

Introducción

La infección por VIH es una de las principales causas de inmunosupresión crónica adquirida en el mundo, con 40, 000 casos nuevos reportados cada año, y un total de 900, 000 personas infectadas en EUA (1). En México, existen 160, 864 casos notificados de entre 1983-2012, con 4,598 nuevos casos en el último año (2).

Se ha observado que el estadio clínico de la infección y la cuenta de linfocitos CD4+ determina en parte el espectro de dermatosis que se presentan , con una incidencia de más del 90% durante el curso de la enfermedad, y en muchos casos, puede ser la primera manifestación de la misma (3, 4).

Los antiretrovirales han reducido considerablemente la incidencia de algunas dermatosis, tanto infecciosas, como inflamatorias y neoplásicas, pero también ha incrementado la frecuencia de otras, por restauración de inmunidad celular (3, 4, 5).

La onicomycosis, infección fúngica crónica de las uñas, conlleva destrucción gradual de la lámina ungueal. Generalmente no es autorresolutiva, y puede ser fuente de infecciones fúngicas más diseminadas en piel (6-8).

Existen 4 patrones clínicos principales de onicomycosis: subungueal distal-lateral (OSDL), blanca subungueal proximal (OBSP), blanca superficial (OBS) y distrófica total (ODT) (6, 8-10).

La incidencia de onicomycosis ha disminuido en pacientes con VIH después de la introducción de la terapia antirretroviral combinada, aunado al uso de fluconazol profiláctico para micosis invasivas oportunistas (3, 4, 5, 9). Sin embargo, aún se observa frecuentemente en estos pacientes y puede ser una

fuente importante de morbilidad (3, 9, 11, 12). Se presenta generalmente con conteos de CD4+ \leq 450 cel/ μ l (11), con una prevalencia del 20-44% (11-13).

Existe sólo un estudio que reporta factores predisponentes de onicomicosis en pacientes con VIH, entre los que se menciona: conteo de CD4+ de 370 o menor, historia de *Tinea pedis*, caminar descalzo en albercas, áreas de recreación, gimnasios, etc (11).

En 1999 se reportó el primer caso de onicomicosis en un hombre con infección por VIH y sífilis que presentó curación de la uña a las 12 semanas, después de iniciar antiretrovirales y sin necesidad de recibir tratamiento antimicótico (14).

El segundo reporte es un estudio retrospectivo que describe un paciente con resolución completa y 5 con mejoría clínica importante sin uso de antifúngicos (15).

El fenómeno anterior sólo se ha descrito en reportes de caso, por lo que no sabemos la frecuencia con la que esto ocurre en población mexicana con infección por VIH.

Por lo tanto, buscamos evaluar si los pacientes con VIH y onicomicosis que inician terapia antirretroviral combinada presentan mejoría clínica y/o curación de la onicomicosis sin recibir tratamiento antimicótico.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, analítico simple.

Incluimos pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de infección por VIH que acudieron a la consulta externa de Infectología de este hospital y que aún no hubieran iniciado tratamiento con antirretrovirales y que además no hubieran recibido tratamiento antimicótico sistémico en los últimos 6 meses, ni tópico en los últimos tres.

Se excluyeron aquellos pacientes con alguna otra causa de inmunosupresión primaria o secundaria, así como los pacientes que dejaron de acudir a la consulta o los que recibieron tratamiento antimicótico por cualquier motivo.

Los pacientes que aceptaron participar, firmaron un consentimiento informado. Posteriormente se les hizo una revisión de uñas de manos y pies. En caso de presentar datos sugerentes de onicomycosis como hiperqueratosis subungueal, distrofia, cromoniquia, u onicolisis, se les tomó muestra de la escama para examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y cultivo en agar Sabouraud y se tomaron fotografías.

Para evaluar el grado de afección ungueal se aplicó el índice de Severidad de Onicomycosis (OSI), el cual es un método numérico, validado, simple, objetivo y reproducible (16). Se clasificó la onicomycosis como leve con un puntaje de 1-5, moderada de 6-15 y severa de 16-35. Con base en esta calificación, la uña con mayor puntaje se eligió como uña índice.

El examen micológico, la fotografía y la medición del OSI se repitieron a los 3 y 6 meses, para evaluar si existía mejoría clínica y/o micológica.

Se obtuvieron conteos de linfocitos CD4+ y cargas virales de los expedientes de los pacientes durante el período de estudio.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media \pm DE) o mediana (intervalo intercuartilar), según la distribución de las variables numéricas; para las variables cualitativas se describió su frecuencia y porcentaje. Para la comparación de medianas en tres muestras relacionadas se utilizó el análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos.

Resultados

Se revisó un total de 69 pacientes, con hallazgos clínicos sugestivos de onicomycosis en 28 de ellos (40.5%). Se incluyeron inicialmente 24 pacientes que cumplieron con todos los criterios. Se eliminaron 8 pacientes: dos por recibir tratamiento antimicótico sistémico; cinco no acudieron a citas subsecuentes y uno falleció.

De los 16 participantes incluidos en el estudio, el 68.7% fueron hombres y el 31.2% mujeres. La mediana de la edad fue de 35.5 años (30-42), con un tiempo de evolución de 10 meses (rango: 10-18). El patrón clínico más frecuente fue la onicomycosis subungueal distal lateral en el 31.3% de los casos. El tratamiento antirretroviral más empleado fue la combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir (Atripla) en 15 (93.7%) de los pacientes (tabla 1).

El examen directo basal, que fue positivo en los 16 participantes (100%), se negativizó únicamente en 1 paciente (6.2%). En total 6 pacientes (37.5%) tuvieron cultivo micológico positivo durante el estudio: uno de *Epidermophyton floccosum* y 5 de *Trichophyton rubrum* (Tabla 2).

Con respecto al índice de severidad de onicomicosis, el puntaje inicial fue de 32.5 y el final de 19.5; con 21.5% de mejoría al tercer mes y 40% a los 6 meses del inicio del tratamiento ($p=0.005$) (Figura 1 y 2).

En cuanto a las características inmuno- virológicas de los pacientes la cuenta total de CD4+ basal fue de 83.5 cel/uL, que aumentó a 208.5 cel/uL a los 6 meses. La carga viral basal fue de 134,947 copias/ml y disminuyó a 40 copias/ml o menos en la última visita a los 6 meses de seguimiento (Tabla 2).

Se buscó si existía asociación entre la mejoría clínica (OSI), el número de linfocitos CD4+ y la carga viral. En cuanto al conteo de CD4+, si bien no fue significativa la asociación, se observó una tendencia a presentar onicomicosis severa con cuentas bajas de linfocitos CD4+ ($p= 0.84$). En relación con la carga viral, se observó una asociación significativa de onicomicosis severa con cargas virales $>100,00$ copias/ml ($p=0.02$) (tabla 3)

Discusión

Realizamos este estudio en pacientes con diagnóstico de VIH con el objetivo de determinar si existía mejoría clínica y/o curación de onicomicosis posterior al inicio de antirretrovirales y sin recibir antimicóticos por ninguna vía. Se trata del primer estudio prospectivo referente al tema. En cuanto a las características de la población estudiada, encontramos una prevalencia de onicomicosis en pacientes con infección por VIH del 40.5%, que corresponde a la previamente reportada (11- 13, 17, 18). El sexo más afectado fue el masculino (68.7%), con una relación hombre/mujer de 2.2:1, similar a estudios previos (11, 18-20). La forma clínica más frecuente fue la OSDL (31.3%); en relación a esto, los primeros reportes indicaban una prevalencia muy alta (70-89%) de las formas

blancas, tanto superficial como subungueal proximal (OBS y OSP) (21-27). Sin embargo, estudios más recientes reportan que la OSDL es la forma clínica más frecuente, seguida de la distrófica total y las formas blancas (11, 13). Cabe señalar que un porcentaje importante de pacientes presentó formas combinadas (43.7%), lo cual ya se había observado en un estudio retrospectivo realizado por Moreno- Coutiño et al (13).

El agente causal más frecuentemente aislado fue *Trichophyton rubrum*, consistente con dos estudios previos (11, 13).

De los 16 pacientes que concluyeron el estudio, 8 (50%) presentaron mejoría en la severidad de onicomycosis medida por OSI y 1 paciente (12.5%) presentó curación clínica y micológica. La puntuación global del OSI disminuyó 21.5% a los 3 meses y 40% a los 6 meses posterior al inicio de antirretrovirales, que es estadísticamente significativo ($p= 0.05$). Con relación a las formas clínicas de los pacientes que presentaron mejoría, 4 fueron OSDL (50%) (Fig. 1), 3 OBSP (37.5%) (Fig. 2); y 1 ODT (12.5%); el paciente que presentó curación tenía OBS.

La mejoría también se asoció significativamente a cargas virales $<100\ 000$ copias/ml ($p= 0.02$), y encontramos una tendencia, aunque no significativa, con conteos mayores de linfocitos CD4+ (Tabla 2). Existe sólo un estudio previo que buscó asociar la frecuencia de dermatofitosis con número de linfocitos CD4+ y cargas virales; los primeros no se asociaron a mayor frecuencia, mientras que las cargas virales $>100\ 000$ copias/ml se asociaron a una mayor frecuencia de dermatofitosis (28).

La mejoría clínica de onicomycosis se puede deber a varios factores. Se sabe que la inmunidad disminuida en piel en infección por VIH se relaciona en parte

a reducción de linfocitos y células de Langerhans en epidermis (29). Se ha descrito que en la defensa del huésped a los dermatofitos intervienen tanto inmunidad humoral como celular, siendo ésta última la que juega el papel más importante, lo que explica la frecuencia incrementada de dermatofitosis en estos pacientes (8). De hecho, la hipersensibilidad inmediata se ha relacionado a enfermedad persistente. La respuesta de hipersensibilidad retardada, mediada por células de Langerhans y linfocitos T activados, es decisiva para la curación (30, 31).

Con lo anterior, podríamos suponer que si hay disminución de linfocitos CD4+ con infección por VIH, con el inicio del tratamiento antirretroviral y el consecuente aumento de linfocitos T CD4+ y disminución de carga viral, se observe una mejoría clínica de onicomicosis. Uno de los mecanismos probables que proponemos para explicar este fenómeno es la alteración observada en el número de una subpoblación de linfocitos T CD4+, los linfocitos T reguladores o Tregs (CD4+CD25+FoxP3), las cuales tienen la capacidad de suprimir respuestas celulares citotóxicas (CD8+) específicas, además de controlar la activación inmune exagerada o inapropiada, limitando el daño tisular, pero permitiendo la persistencia del agente patógeno (32).

Kaya et al compararon la expresión de linfocitos Treg CD4+CD25+ en 43 pacientes sin infección por VIH con onicomicosis de los pies con 30 controles sanos. Encontraron que existía una mayor expresión de esta subpoblación de linfocitos T CD4+ en pacientes con onicomicosis, por lo que concluyeron que los números elevados de estas células Treg podrían jugar un papel en la eliminación fallida de dermatofitos por el huésped, previniendo la inflamación protectora con el posterior desarrollo de infección (33).

En infección por VIH, los linfocitos Treg (CD4+CD25+) se encuentran incrementados proporcionalmente respecto a otros subtipos de linfocitos T CD4+, resultado de producción incrementada en timo, aumento en la supervivencia, y/o conversión posterior a contacto con células dendríticas (32, 34, 35). La mayoría de los estudios reportan una relación inversa entre la frecuencia de células Treg y el número total de linfocitos CD4+, así como correlación positiva o no correlación con carga viral (32, 34). Cuando la terapia antirretroviral es efectiva, disminuye significativamente e incluso normaliza la frecuencia de linfocitos Treg tanto en sangre como en tejidos; mientras que dicha proporción se mantiene alta en pacientes que no responden al tratamiento inmunológica o virológicamente (32, 34, 35). Entonces, si los niveles de linfocitos Treg se encuentran incrementados en pacientes con onicomicosis y en pacientes con infección por VIH, la disminución inducida por los antirretrovirales podría explicar la mejoría clínica de onicomicosis en estos pacientes.

Los dermatofitos también pueden eliminarse eventualmente por un crecimiento ungueal acelerado y otros mecanismos desconocidos, fenómenos que sería necesario estudiar en estudios posteriores (30).

Conclusión

Más de la mitad de nuestros pacientes presentaron mejoría clínica significativa de onicomicosis posterior al inicio del tratamiento antirretroviral y sin tratamiento antimicótico. Lo anterior podría deberse al incremento de la cuenta total de linfocitos CD4+, a una disminución en el porcentaje de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+) y/o a una disminución en la replicación viral; sin

embargo se necesitan estudios con mayor número de pacientes, así como con un grupo control, para comprobar la hipótesis planteada y corroborar que la mejoría clínica de onicomicosis en estos pacientes se deba realmente a los antirretrovirales y no a otros factores o mecanismos desconocidos.

Agradecimientos: Al Departamento de Micología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, al Servicio de Infectología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, al Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y a la Clínica Condesa, por el apoyo para realizar el estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

Características basales	
Sexo, n (%)*	
Mujer	5(31.2)
Hombre	11(68.7)
Edad, años†	35.5(30-42)
Tiempo de evolución (VIH), meses†	10(10-18)
Forma clínica, n (%)*	
OSDL	5(31.3)
ODT	2(12.5)
OBSP	2(12.5)
ODT/OSDL	3(18.8)
OSDL/OBS	1(6.2)
OBSP/OSDL	2(12.5)
OBS	1(6.2)
Terapia antirretroviral, n (%)*	
Atripla	
Kaletra+Truvada	15(93.7)
	1(6.2)

*Variables presentadas como número (porcentaje); †variables presentadas como mediana (intervalo intercuartilar); OSDL: onicomicosis subungueal distal lateral; ODT: onicomicosis distrófica total; OBSP: onicomicosis blanca subungueal proximal; OBS: onicomicosis blanca superficial

Tabla 2. Características microbiológicas e inmuno-virológicas de la población estudiada

	Basal	3 meses	6 meses	p-value
OSI*	32.5(23.5-35)	25.5(17-35)	19.5(8-35)	0.005
Examen directo, n(%)				
Positivo	16(100)	16(100)	15(93.8)	0.36
Negativo	0	0	1(6.2)	
Cultivo, n (%)				
Positivo	4(25)	2(12.5)	1(6.2)	0.31
Negativo	12(75)	14(87.5)	15(93.8)	
CD4, cel/uL*	83.5(26-153.5)	162(84.5-263)	208.5(140.5-297)	<0.001
Carga viral, no. copias*	134947(72068- 430052.5)	107.5(1-443.5)	40(0-40)	<0.001

*Variables presentadas como mediana (intervalo intercuartilar)

Númericas: análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas

Nominales: Prueba Q de Cochran de muestras relacionadas

Tabla 3. Relación de severidad de onicomycosis con linfocitos CD4+ y carga viral

	OSI leve- moderado	OSI severo	p-value
CD4+, n (%)			
<100 cel/ μ l	7 (63.6)	22 (59.5)	0.84
>100 cel/ μ l	4 (36.4)	15 (40.5)	
Carga viral, n (%)			
<100 000 copias/ml	11 (31.4)	24 (68.6)	0.02
>100 000 copias/ml	0	13 (100)	

FIGURAS



Figura 1. (a) Paciente con ODT e infección por VIH antes de iniciar antirretrovirales. (b) Mismo paciente a los 6 meses de iniciar antirretrovirales, sin tratamiento antimicótico.



Figura 2. (a) Paciente con OBSP e infección por VIH antes de iniciar antirretrovirales. (b) Mismo paciente a los 6 meses de iniciar antirretrovirales, sin tratamiento antimicótico.

REFERENCIAS

- 1- CDC. HIV/AIDS surveillance report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2004. Avail.
- 2- Registro Nacional de Casos de SIDA- Actualización Preliminar hasta semana 52 del 2012.
<http://www.censida.salud.gob.mx/interior/panorama.html>
- 3- Osborne GEN, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV- related skin disease. Part I: Infections. International Journal of STD & AIDS 2003; 14: 78-88.
- 4- Blanes M, Belinchón I, Merino E, Portilla J, Sánchez- Paya J, Betlloch I. Current Prevalence and Characteristics of Dermatoses Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Actas Dermosifilogr 2010; 101 (8); 702- 709.
- 5- Rodgers S, Leslie K. Skin infections in HIV- infected individuals in the era of HAART. Curr Opin Infect Dis 2011; 24: 124-129.
- 6- Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter- Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hipler UC, Hof H, Korting HC, Mayser P, Ruhnke M, Schlacke KH, Tietz HJ . Onychomycosis. Guidelines of the German Society of Dermatology. Mycoses 2007; 50: 321-327.
- 7- Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. Mycoses 2012; 55: 541-551.

- 8- Schmid- Wendtner M-H, Kortig HC. Effective treatment for dermatophytoses of the foot: effect on restoration of depressed cell-immunity. *JEADV* 2007; 21: 1013-1018.
- 9- Venkatesan P, Perfect J, Myers S. Evaluation and Management of Fungal Infections in Immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 2005; 18: 44-57.
- 10- Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 567-571.
- 11- Gupta ak, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, Gupta MA, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV- positive individuals. *Int J Dermatol* 2000; 39: 746-753.
- 12- Singh H, Singh P, Tiwari P, Dey V, Dulhani N, Singh A. Dermatological manifestations in HIV-infected patients at a tertiary care hospital in a tribal (Bastar) region of Chhattisgarh, India. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 338–341.
- 13- Moreno- Coutiño G, Arenas R, Reyes- Terán G. Clinical presentation of onychomycosis in HIV/AIDS: A review of 280 mexican cases. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 120-121.
- 14- Tachikawa N, Yasuoka A, Oka S. Improvement of onychomycosis without antifungal therapy after initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in an HIV-infected patient. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52: 245–246.

- 15- Moreno- Coutiño G, Arenas R, Reyes-Terán G. Improvement in onychomycosis after initiation of combined antiretroviral therapy. *Int J Dermatol* 2013; 52: 311–313.
- 16- Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, De Coster J, Elkewski B. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis. *Arch Dermatol* 2011; 147 (11); 1277-1282.
- 17- Jiménez- González C, Mata- Marín JA, Arroyo- Anduiza CE, Ascencio- Montiel I, Fuentes- Allen JL, Gaytán- Martínez J. Prevalence and etiology of onychomycosis in the HIV- infected Mexican population. *Eur J Dermatol* 2013; 23 (3): 378- 381.
- 18- Surjushe A, Kamath R, Oberai C, Saple D, Thakre M, Dharmshale S, Gohil A. A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 397-401.
- 19- Herranz P, Garcia J, De Lucas R, Gonzalez J, Pena JM, Diaz R, *et al.* Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine. *Br J Dermatol* 1997;137: 577-580.
- 20- Ravnborg L, Baastrup N, Svejgaard E. Onychomycosis in HIV-infected patients. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 151-152.
- 21- Noppakun N, Head ES. Proximal white subungual onychomycosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *N Eng J Med* 1986; 25: 586-587.
- 22- Silva – Lizama E, Logemann H. Proximal white subungual onychomycosis in AIDS. *Int J Dermatol* 1996; 35: 290-291.

- 23-Elewski BE. Clinical pearl: proximal white subungual onychomycosis in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 631-632.
- 24-Rongioletti F, Persi A, Tripodi S, Rebora A. Proximal white subungual onychomycosis: a sign of immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 129-130.
- 25-Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS: clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Infect Dis* 1990; 29: 337-339.
- 26-Prose S, Abson KG, Scher R. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992; 7: 453-454.
- 27-Serrano JL, Méndez Tovar LJ. Onychomycosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical and epidemiological characteristics. *Med Cut I L A* 1995; 23; 387-389.
- 28-Maciel da Silva BC, Rodrigues Paula C, Ereno Auler M et al. Dermatophytosis and immunovirological status of HIV-infected and AIDS patients from Sao Paulo city, Brazil. *Mycoses* 2014; 57-. 371- 376.
- 29-Belsito DV, Sánchez MR, Baer RL, Valentine F, Thorbecke GJ. Reduced Langerhans cell Ia antigen and ATP-ase activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1984; 310: 1279-1282.
- 30- Brasch J. Current knowledge of host response in human tinea. *Mycoses* 2009; 52: 304-312.

- 31- Woodfolk JA, Platts- Mills TAE. The immune response to dermatophytes. *Res Immunol* 1998;149 (4-5): 436-45.
- 32- Chevalier MF, Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection. *Blood* 2013; 121 (1): 29-37.
- 33- Kaya TI, Eskandari G, Guvenc, Gunes G, Tursen U, Burak- Cimen MY, Ikizoglu G. CD4+CD25+ Treg cells in patients with toenail onychomycosis. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 725-729.
- 34- He Y, Li J, Zheng Y et al. A Randomized Case- Control Study of Dynamic Changes in Peripheral Blood Th17/Treg Cell Balance and Interleukin- 17 levels in Highly Active Antiretroviral- Treated HIV Type 1/AIDS Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28 (4): 339- 345.
- 35- Presicce P, Orsborn K, King E, Pratt J, Fichtenbaum CJ, Chougnet CA. Frequency of Circulating Regulatory T Cells Increases during Chronic HIV Infection and Is Largely Controlled by Highly Active Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE* 2011; 6 (12): e28118. Published online 2011 December 5. doi: 10.1371/journal.pone.0028118.
- 36- Serana F, Chiarini M, Quiros- Roldán E et al. Modulation of Regulatory T- Cell Subsets in Very Long-Term Treated Aviremic HIV+ Patients and Untreated Viremic Patients. *The Open AIDS Journal* 2014; 8: 1-6.