

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

## **TÍTULO**

*“Especies aisladas como causa de onicomycosis en pacientes con pénfigo vulgar”*

## **TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. JESSICA JAZMÍN VÉLEZ PONCE**

ASESORES DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

MÉXICO D.F., JUNIO 2015.



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.

## **TUTOR DE TESIS**

**DR. ANDRÉS TIRADOSÁNCHEZ**

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## **COAUTORES DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**DRA. IVONNE ARELLANO MENDOZA**

Médico adscrito al servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

*A mi madre Sra. Norma Isidora Ponce Salazar con mucho amor, admiración y cariño le dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis, por todo su amor, esfuerzo, comprensión y apoyo incondicional para que no me falte nada a lo largo de mi vida y pueda cumplir mi meta. TE AMO MAMITA!*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por haberme bendecido con una familia única y maravillosa “ Vélez Ponce”, que han creído en mi siempre, dándome todo su apoyo, amor incondicional, siendo ejemplos de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo y culminar mi carrera con éxito, así cumplir la meta más importante en mi vida.

A mis padres, Sra. Normita Ponce ejemplo de lucha, perseverancia, amor propio, trabajo y amor constante a todo lo que hace, quién me pregonó con el ejemplo y es una de mis más grandes mentoras, mi heroína y ejemplo a seguir, gracias mamita por darme estos valores que hoy en día han sido la base para culminar con éxito Dermatología.

Mi padre Sr. Marco Vélez mi otro gran héroe y ejemplo de amor, comprensión, esfuerzo y apoyo incondicional en este proyecto de vida. Gracias a ustedes mis amados padres puede encontrar en la Dermatología mi futuro y mi pasión, además de entregarme los valores que han sido mi base para afrontar la vida con dignidad. Mi triunfo es el de ustedes.

¡Son únicos! ¡Los amo con la vida!

A mis hermanos Lcda. Cecibel, Lcda. Jacqueline, Ab. Cesar e Ing. Cap. Marcos Vélez Ponce por estar siempre ahí en los buenos y malos momentos, dándome su apoyo incondicional, dándome fuerzas, amor, comprensión, velando por mi bienestar, haciendo las veces de mis padres y a pesar de la distancia han hecho sacrificios para estar junto a mí y tratar de minimizar esa distancia de estar lejos de casa y de mi país, me siento muy afortunada y orgullosa de tenerlos como hermanos. Sin ustedes no hubiese podido hacer realidad este sueño, que también es de ustedes. ¡Gracias hermanitos! ¡Los amo!

A mi esposo, Dr. Juan Carlos Moreira Holguín, quien me brindó su amor, su cariño, su estímulo y su apoyo constante. ¡Gracias amor!

¡Gracias familia amada! Por ustedes soy lo que soy.... Los amo con la vida.

A la jefa del servicio Dra. Rosa María Ponce por haberme dado la oportunidad de formar parte de esta noble institución que es el Hospital General de México.

A mi asesor de tesis el Dr. Andrés Tirado Sánchez por la ayuda, paciencia y dedicación mostrada durante el desarrollo de la misma.

A mis maestros Dra. Arellano, Dra. Montes de Oca, Dr. Sanabria, Dr. Cazarín, Dra. Canalizo, Dra. Peniche y Dr. Fierro a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanzas.

## ÍNDICE

<b>Resumen Estructurado/Summary</b>	<b>8</b>
<b>PARTE I</b>	
<b>Marco Teórico (Antecedentes)</b>	
<b>Definición</b>	<b>10</b>
<b>Epidemiología</b>	<b>11</b>
<b>Sexo y Edad</b>	<b>11</b>
<b>Factores asociados</b>	<b>12</b>
<b>Agentes etiológicos y clasificación Taxonómica</b>	<b>12</b>
<b>Patogenia</b>	<b>14</b>
<b>Cuadro clínico y clasificación</b>	<b>15</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>17</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>19</b>
<b>PARTE II</b>	
<b>Material y Método</b>	<b>25</b>
<b>Diseño de estudio</b>	<b>25</b>
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>25</b>
<b>Procedimiento</b>	<b>28</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>28</b>
<b>Aspectos éticos y bioseguridad</b>	<b>28</b>
<b>Parte III. Resultados</b>	<b>29</b>
<b>Parte IV. Discusión</b>	<b>40</b>
<b>Parte V. Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>Referencias</b>	<b>44</b>

## ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

<b>Tabla 1</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 2</b>	<b>31</b>
<b>Tabla 3</b>	<b>32</b>
<b>Gráfico 1</b>	<b>33</b>
<b>Gráfico 2</b>	<b>34</b>
<b>Gráfico 3</b>	<b>35</b>
<b>Gráfico 4</b>	<b>35</b>
<b>Gráfico 5</b>	<b>38</b>
<b>Figura 1</b>	<b>36</b>
<b>Figura 2</b>	<b>37</b>
<b>Figura 3</b>	<b>38</b>
<b>Figura 4</b>	<b>39</b>

## ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Carta de Consentimiento informado	<b>50</b>
<b>Anexo 2.</b> Hoja de recolección de datos	<b>54</b>

## “ESPECIES AISLADAS COMO CAUSA DE ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR”

### RESUMEN.

### ANTECEDENTES.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune, que afecta la piel y las mucosas, producida por anticuerpos dirigidos contra la desmogleína 3, que lleva a la ruptura de las uniones entre los queratinocitos en la epidermis suprabasal. Su destrucción genera ampollas flácidas en la piel que se rompen fácilmente, produciendo erosiones superficiales dolorosas. Se trata de una enfermedad severa incapacitante, que trae repercusiones en la calidad de vida y el estado general del paciente, asociadas a la extensión de las lesiones, cronicidad de la enfermedad, problemas funcionales, septicemias bacterianas o micóticas y la necesidad de tratamientos inmunosupresores que contribuyen a la morbi-mortalidad en estos pacientes.

La afección del aparato ungueal en el PV es posible, sobre todo de forma tardía por el curso crónico de la enfermedad o por su asociación a la terapéutica inmunosupresora empleada. Al momento no hay estudios que determinan la frecuencia y los agentes causales de onicomicosis en pacientes con pénfigo vulgar, por lo que se propone realizar un estudio en busca de estos 2 parámetros.

**Planteamiento del problema.** Se ha observado la presencia de onicomicosis (OM) en pacientes con PV, relacionado probablemente con la terapia esteroidea, lo cual podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de OM.

No existen estudios que evalúen la frecuencia y especies involucradas de OM en pacientes con PV en tratamiento con prednisona. Es importante evaluar dichos aspectos, ya que pudieran contribuir a la exacerbación y morbi-mortalidad en los pacientes portadores de PV.

**Objetivos.** Determinar las especies aisladas como causa de onicomicosis en pacientes con penfigo vulgar en tratamiento con prednisona a dosis de 1mg/kg/día.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo. Los casos fueron pacientes con PV en tratamiento con prednisona a dosis de 1mg/kg/día; los controles pacientes sin PV y sin terapia con esteroides. En ambos grupos se confirmó el diagnóstico de OM por clínica y mediante examen directo y cultivo.

**Resultados.** Se incluyeron 169 pacientes, 85 pertenecían al grupo de casos y 84 al grupo control. La edad media de los casos fue de  $46.5 \pm 11.4$  (23-78) y de los controles  $57.4 \pm 11.9$  (30-77). Se obtuvo la severidad del PV, la presencia o ausencia de OM, el tipo clínico de OM y el resultado del examen directo.

Se reportó como agente etiológico más común a *T. rubrum* en 25 de los casos (29.4%) y 7 (8.3%) de los controles.

**Conclusiones.** Se concluyó que las especies más frecuentemente aisladas como causa de OM en pacientes con PV son en orden de frecuencia el *T. rubrum* , *T. mentagrophytes*, *M. canis* y *C. albicans*. La presencia de OM en pacientes con PV no se asoció al uso de tratamiento esteroide (OR 0.769); así mismo no se observó mayor prevalencia de OM en los controles.

**Palabras clave:** tiña, candidiasis , enfermedades ampollosas autoinmunes, onicomicosis en Pacientes inmunosuprimidos.

## PARTE I Marco Teórico (Antecedentes)

### 1. DEFINICIÓN

El término pénfigo deriva del griego *Pemphix*, el cual significa ampolla o burbuja; forma parte de un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes que afecta la piel y las mucosas, y que se caracterizan por la formación de ampollas intraepiteliales, secundaria a acantolisis (ruptura de las uniones entre los queratinocitos), la cual esta mediada por anticuerpos dirigidos contra las desmogleínas 1 y 3<sup>1,2,6</sup> lo anterior genera clínicamente una ampolla flácida sobre piel aparentemente sana. Las zonas más afectadas son la piel cabelluda, la mucosa oral, la cara y el tronco.

El pénfigo tiene un incidencia de 0.75-5 casos por millón por año; la variabilidad de PV se reporta en una incidencia de 0.1-0.5 casos por 100.000 por año, representando el 70% de todos los casos de pénfigo<sup>7,8</sup>.

La mortalidad previamente reportada era del 50%, sin embargo a partir del uso de terapias inmunosupresoras se ha reportado una morbi-mortalidad menor de 8 al 10%; esta asociada con las pérdidas hidroeléctricas y presencia de septicemia, sobre todo bacteriana y en menor medida fúngica; siendo muy importante para el desarrollo de esta última las infecciones micóticas crónicas como las onicomicosis<sup>9</sup>.

La afección del aparato ungueal en el PV se ha asociado al curso crónico de la enfermedad y a la terapéutica inmunosupresora empleada. La terapéutica del paciente con PV consiste en el uso a largo plazo de medicamentos inmunosupresores, como prednisona en conjunto con terapia adyuvante como azatioprina, ciclofosfamida, micofenolatomofetilo y metotrexate; dichos medicamento son considerados agentes modificadores de la enfermedad con propiedades anti-inflamatorias. El tiempo promedio del uso de este tipo de terapéutica en pacientes con PV oscila entre 4 y 5 años; lo cuál puede incrementar el riesgo de sobreinfección bacteriana, viral ó micótica en el aparato ungueal.

En los pacientes con PV las características clínicas de OM que han sido reportadas con mayor frecuencia son: paroniquia, onicodistrofia, onicomadesis, hemorragias subungueales, alteraciones de la coloración y la presencia de líneas de Beau. La afección del dedo pulgar y meñique de los pies es la que ha predominado, seguido del 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> ortejo de las manos representando el 20 y 30% de los casos.

Las OM son infecciones de las uñas producidas por tres tipos de hongos; dermatofitos, levaduras y los hongos Mohos<sup>10</sup>. Los factores predisponentes son los fármacos inmunosupresores, mala circulación periférica, diabetes mellitus, trauma, VIH, traumatismos crónico y humedad. Afecta con mayor frecuencia a las uñas de los pies, siendo los principales agentes reportados los dermatofitos *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* y diferentes especies de *Candida*<sup>12,13</sup>.

El diagnóstico se realiza a través de estudio microbiológico y cultivo, los cuales permiten identificar el agente etiológico y con ello instaurar un tratamiento específico en función del agente etiológico y el tipo de lesión ungueal<sup>14,15</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

Las OM son de distribución universal; la incidencia de OM en la población general se ha calculado entre el 2% y el 13%, representado el 1.5% de la consulta en los servicios de dermatología. Los estudios reportan una prevalencia en España de 2,6%<sup>16</sup>; en Reino Unido 2,7% , en Estados Unidos 2%-3% y en Guatemala 2,6%<sup>18</sup>.

En la últimas décadas esta prevalencia se ha incrementado por múltiples factores: 1) incremento en la esperanza de vida lo que incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas como enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus; 2) inmunosupresión asociada a VIH y uso de terapia inmunosupresora y/o quimioterapia; 3) incremento en la práctica de deportes en infraestructura pública y ambientes húmedos.

## **3. EDAD Y SEXO**

La OM predomina en adultos mayores de 55 años, alcanzando una incidencia de hasta 48% entre la población mayor de 70 años. En USA se ha reportado en el 3% de los hombres y en el 1,4% de las mujeres; lo anterior difiere a lo reportado en Europa en donde se presenta en el 1,8% de las mujeres y el 0,8% de los hombres<sup>22-24</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos se ha reportado una mayor incidencia en hombres mayores de 40 años.

#### 4. FACTORES ASOCIADOS

Los factores asociados a las onicomycosis son: edad, sexo, predisposición genética, ocupación, malos hábitos de higiene, enfermedades crónicas como insuficiencia vascular periférica y diabetes mellitus, inmunosupresión, uso indiscriminado de antibióticos y traumas ungueales<sup>23,24</sup>.

#### 5. AGENTES ETIOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Los patógenos causantes de la onicomycosis incluyen dermatofitos, levaduras y hongos mohos. Los dermatofitos son responsables de 80%-90% de las onicomycosis<sup>25</sup>, siendo los géneros más comunes; *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Las especies más aisladas son: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitalis* y *Epidermophyton floccosum*<sup>26</sup>. En nuestro medio los agentes involucrados en onicomycosis son en orden de frecuencia: *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

##### Taxonomía de los dermatofitos.

	Fase teleomórfica	Fase anamórfica
phylum	Ascomycota	
Clase	Eucomycetes	Hyphomycetidae
Orden	Onygenales	Hyphomycetes
Familia	Arthrodermataceae	Hyphomycetaceae
Género	Arthroderma	Trichophyton
Género	Arthroderma	Microsporum
Género	Arthroderma	Epidermophyton

Las levaduras siguen en frecuencia a los dermatofitos y son responsables de 5% a 17% de las OM. La especie más aislada es *Candida albicans*; otras especie son *C. parasilopsis*, *C. guilliermondi*, *C. tropicalis*, *C. ciferrii*, *C. sake*, *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. Zeylanoides*. En México las OM por levaduras son de causa candidósica en su mayoría, siendo la especie más frecuente *C. Albicans*.

### Taxonomía del género *Candida* (hongo levaduriforme)

<b>Clase</b>	<i>Ascomycetes</i>
<b>Subclase</b>	<i>Hemiascomycetes</i>
<b>Orden</b>	<i>Saccharomycetales</i>
<b>Familia</b>	<i>Saccharomycetes</i>
<b>Género</b>	<i>Pichia, Hansenula, Arxiozyma</i>
<b>Especies</b>	<i>C. albicans, C. Glabrata, C. Tropicalis, C. parapsilosis, C. dubliniensis.</i>

Los hongos mohos se clasifican en: mohos hialinos y los mohos dematiáceos. La frecuencia de OM por este grupo de hongos oscila según diferentes autores entre 1%-10% dependiendo de la región<sup>28</sup>. Estos hongos no poseen queratinasas, por lo que cuando se encuentran asociados a dermatofitos y/o levaduras se consideran como contaminantes, especies invasoras secundarias a uñas enfermas o comensales secundarios no invasores. Una excepción son el género queratinasas y *Fusarium solani*, el cual es capaz de degradar queratina<sup>29</sup>. Los mohos del género *Aspergillus* son citados por muchos autores como agentes que se aíslan con cierta frecuencia; son hongos filamentosos y hialinos de distribución geográfica universal que forman parte de la flora anemófila; las especies involucradas son: *A. versicolor*, *A. terrus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. unguis*<sup>30</sup>.

## Taxonomía de *Aspergillus* spp. (hongos mohos).

<b>División</b>	<i>Ascomycota</i>
<b>Clase</b>	<i>Euascmycetes</i>
<b>Orden</b>	<i>Eurotiales</i>
<b>Familia</b>	<i>Trichocomaceae</i>
<b>Género</b>	<i>Eutorium</i>
<b>Especie</b>	<i>herbariorum</i>
<b>Género</b>	<i>Emericella</i>
<b>Especie</b>	<i>nidulans</i>
<b>Género</b>	<i>Aspergillus</i>
<b>Especie</b>	<i>candidus, clavatus, fumigatus, flavus, glaucus, niger, terrus, versicolor, etc..</i>

Los mohos del género *Scopulariopsis* son geofílicos y de amplia distribución geográfica. *S. brevicaulis* es la especie más frecuentemente aislada de lesiones ungueales; afecta sobre todo uñas del primer dedo de pie, existiendo el antecedente de enfermedad o traumatismo previo de la uña<sup>31</sup>.

## 6. PATOGENIA

La patogenia de la OM depende del agente causal. Los dermatofitos viven en la superficie de la uña y pueden crecer dentro de las capas de la queratina, sin llegar a entrar en el espacio extravascular y tejido epidermal vivo, por la presencia de un factor inhibitorio micótico sérico y la inmunidad celular adquirida. El factor inhibitorio micótico sérico, la alfa-2 macroglobulina, actuaría bloqueando las enzimas proteolíticas producidas por los dermatofitos; y, la inmunidad celular protectora, que es adquirida en 80% de los pacientes postinfección primaria a los productos metabólicos del hongo, ambas evitarían la infección<sup>33.34</sup>. En los pacientes VIH seropositivos, la cantidad de linfocitos T CD4+, está en relación inversa a las infecciones micóticas. Las reacciones tipo UES se generan por la circulación de productos alergénicos en un foco primario.

Las células de Langerhans epidermales, procesan los productos metabólicos del hongo y los presentan a los neutrófilos y linfocitos. En cuanto al sistema inmunohumoral, no existe correlación entre la presencia de anticuerpos y la resistencia a la infección en onicomicosis, y la recidiva o exacerbación es la regla<sup>35</sup>. El *T. rubrum*, que es el dermatofito más común, tiene una pobre capacidad de destrucción en comparación al *T. mentagrophytes* con alta capacidad de destrucción<sup>36</sup>.

En la OM por levaduras, existe una resistencia natural del huésped a la infección, y es probable que los neutrófilos sirvan como defensa primaria contra la invasión y diseminación, así como a la presencia de factores inhibitorios, como la concentración sérica de hierro elevada y al mayor potencial de oxidorreducción. Las levaduras actúan como oportunistas, que se convierte en patógenos cuando hay alteraciones de la inmunidad celular, cambios fisiológicos de la flora normal, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, infección dermatofítica previa o trauma que condiciona la pérdida de la impermeabilidad de pliegue ungueal proximal dando lugar a un cuadro de paroniquia que puede ser inicialmente por estafilococos<sup>37</sup>. Es importante resaltar que hay dudas, acerca de la capacidad de la levadura para romper el material ungueal<sup>38</sup>.

Los hongos mohos invaden fácilmente las uñas dañadas por los dermatofitos o que hayan sufrido un trauma; es importante señalar que son extremadamente sensibles a la cicloheximida, por lo que es difícil su aislamiento.

## 7. CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

El aspecto clínico de las onicomicosis depende de la puerta de entrada y del agente infectante. Roberts y colaboradores describen básicamente cuatro formas clínicas:

### **Onicodistrofia subungueal distal y lateral (OSDL)**

Es la variedad clínica más común, la invasión comienza en el hiponiquio y en el borde distal y lateral de la lámina ungueal, extendiéndose de forma lenta y progresiva hacia el sector proximal de la uña. En el sitio de penetración puede existir una paroniquia leve, que retrocede o evoluciona a la cronicidad, siendo el signo inicial de la uña infectada, una superficie estriada o deprimida y una mancha blanquecino-amarillenta que se extiende hacia la base de la uña. La invasión fúngica del lecho ungueal es el estímulo para la producción de queratina, lo que posteriormente determina una hiperqueratosis subungueal y en consecuencia engrosamiento de la lámina, además la uña se vuelve friable en forma progresiva desencadenando una distrofia total de la misma; todos estos eventos determinan la destrucción completa de la uña. La queratina subungueal contiene abundantes hifas, que finalmente pueden invadir la lámina externa de la uña.

Estas alteraciones favorecen la sobreinfección bacteriana y fúngica (hongos que forman parte de la flora). Todo el proceso es lento y puede llevar muchos años para completarse; clínicamente se traduce por paquioniquia, leuconiquia, distrofia ungueal y en ocasiones despegamiento de la lámina con diferentes grados de intensidad.

La OSDL es causada fundamentalmente por dermatofitos, aunque también es producida por *Hendersonula* y *Scytalidium*. Dentro de los dermatofitos el que se vincula más frecuentemente con esta presentación clínica es *T. rubrum*<sup>33</sup>.

### **Onicomiosis blanca superficial (OBS)**

La OBS es menos frecuente que la anterior. Elewski<sup>39</sup> estima que aproximadamente 10% de las onicomiosis se presentan bajo esta forma clínica; es más frecuente en uñas de pies y sobre todo las de primer dedo. Se caracteriza por la invasión del estrato superficial de la lámina ungueal en cualquier sector (lateral, proximal, distal, centro) con manchas blancas, opacas en un área bien delimitada. Al principio estas lesiones pueden ser punteadas, de bordes irregulares, únicas o múltiples, las que se van extendiendo y coalescen a medida que la invasión progresa; en este sector la uña se torna quebradiza, blanda y áspera. Posteriormente la infección puede extenderse a través de la lámina ungueal e infectar el estrato córneo del lecho ungueal e hiponiquio. El agente causante más frecuente en la OBS es *T. mentagrophytes* var *interdigitalis*<sup>39</sup>, además varios mohos no dermatofitos como *Aspergillus terreus*, *Acremonium potronii* y *Fusarium oxysporum* han sido implicados por Zaias y colaboradores.

### **Onicomiosis proximal subungueal (OPS)**

También conocida como onicomiosis subungueal blanca proximal, es un tipo clínico de aparición infrecuente. Afecta por igual uñas de manos y pies. Ocurre cuando los hongos penetran por el pliegue proximal de la uña (en el área de la cutícula), invadiendo la lámina ungueal y migrando distalmente, comprometiendo en este proceso la matriz ungueal. Clínicamente esto se traduce por hiperqueratosis subungueal, onicolisis proximal, leuconiquia y destrucción de la lámina ungueal en el sector proximal. El agente etiológico más común es *T. rubrum*<sup>39</sup>. Es de destacar que la OPS es la variedad clínica menos frecuente en población general, es común en pacientes con sida, siendo considerada como un marcador clínico temprano de la infección por VIH.

En un estudio realizado por Dompmartin y colaboradores, en 62 pacientes VIH sida con onicomiosis, 54 presentaron OPS (88,7%), siendo *T. rubrum* el agente etiológico en más de la mitad de estos pacientes.

### **Onicodistrofia total (OT)**

Es el estadio final de las onicomiosis por dermatofitos, hongos mohos o levaduriformes como *Candida sp.* Hay afectación de la matriz ungueal y la totalidad de la uña está destruida apareciendo masas queratósicas friables.

Las onixis causadas por levaduras se caracterizan por presentar otros patrones clínicos y afectan fundamentalmente uñas de manos. Las onicomicosis por *Candida* pueden ser subdivididas según Elewski<sup>39</sup>, Roberts y colaboradores en tres categorías:

#### **Onicomicosis proximal asociada a paroniquia crónica.**

La paroniquia crónica como consecuencia de la maceración de las manos en agua es el factor predisponente que precede a la candidiasis, la cutícula se ablanda, se despega y el lecho ungueal se inflama sirviendo de puerta de entrada a las levaduras. Se inicia a nivel del pliegue periungueal, el que se observa edematoso, eritematoso y doloroso; en el pliegue subungueal aparece un exudado blanco-amarillento que contiene bacterias y levaduras. Esta presentación clínica se observa con mayor frecuencia en uñas de manos. La invasión de la uña por *Candida* difiere de la infección por dermatofitos; las levaduras penetran en la lámina ungueal secundariamente después de haber invadido el tejido blando periungueal; finalmente la matriz de la uña puede verse comprometida apareciendo una depresión transversa, la que se vuelve convexa, irregular, áspera y por último distrófica. Una característica importante a destacar es que la onixis candidiásica es dolorosa y generalmente se asocia a perionixis; características estas que la diferencian de las onixis por dermatofitos y otros hongos miceliales.

#### **Onicomicosis distal secundaria a candidiasis mucocutánea crónica.**

Constituye menos de 1% de las onicomicosis<sup>39</sup>. Invade directamente la lámina ungueal y puede afectar todo el espesor de la uña, caracterizándose por un engrosamiento y agrandamiento del pliegue ungueal, dándole un aspecto de “palillo de tambor”. Esta presentación clínica frecuentemente se acompaña de onicogriposis.

#### **Onicolisis candidiásica.**

Ocurre cuando la lámina de la uña está separada del lecho ungueal, siendo esta forma más común en las uñas de las manos. La hiperqueratosis distal subungueal puede verse como una masa amarillo-grisácea despegada de la lámina ungueal. Roberts agrega a esta clasificación las onicomicosis candidiásicas, subungueal distal, asociada a enfermedad vascular periférica con fenómeno de Raynaud y la onicomicosis subungueal distal secundaria a psoriasis.

## **8. DIAGNÓSTICO**

Para el diagnóstico se requiere una exploración física adecuada de las uñas e historia clínica detallada, la distrofia ungueal ayuda al diagnóstico. Más de la mitad de los casos están asociados a infecciones en otros sitios del cuerpo.

El diagnóstico preciso se requiere de una toma adecuada, realizar exámenes directos y cultivo micológico seguido de estudio histopatológico.

### **Examen directo**

Procedimiento de elección para el diagnóstico de OM, la muestra con hidróxido de potasio, establece la presencia o no de hifas, cuya diferenciación depende de la experiencia en micología de tal forma que las hifas gruesas, las cuales pueden ser divididas en arthroconidias son características de los dermatofitos, pero formas atípicas como conidias o hifas corresponden a los mohos, mientras que la presencia de levaduras con o sin asociación a hifas indica especies de *Candida*. Su sensibilidad puede variar entre 50 y 70%. El examen directo puede dar falsos negativos en un 5-15%, por lo que el paciente que recibió tratamiento tópico o sistémico debe esperar 2-4 semanas después de la suspensión de dicho tratamiento.

### **Cultivo**

Los cultivos son fundamentales para aislar e identificar el agente etiológico, sabiendo que ello puede modificar la conducta terapéutica. Las muestras se siembran en Sabouraud (gelosa glucosada y peptonada de Sabouraud), para la mayoría de los hongos y en Sabouraud con cicloheximida para inhibir, total o parcialmente, el desarrollo de hongos contaminantes. El aislamiento y la identificación del hongo en los cultivos se completa con una correcta valoración del mismo, siendo fundamental determinar si el hongo aislado está implicado en la onicopatía o es un contaminante.

Sin lugar a dudas, el aislamiento de dermatofitos a partir de una onicosis confirma que se trata de una onicomycosis por dermatofitos, pero el aislamiento de una levadura o de un moho no dermatofito puede reflejar contaminación ambiental o de zonas adyacentes a la lesión, ser flora normal o ser el agente real de la onicopatía<sup>41</sup>.

La identificación de dermatofitos y de otros mohos aislados en los cultivos se realiza en función de las características macro y micromorfológicas de las colonias (presencia de elementos de reproducción asexual como macroconidios, microconidios, cabezas aspergilaras, etcétera), en ocasiones es necesario usar claves de identificación morfológicas y pruebas adicionales, sobre todo para establecer el diagnóstico de algunas especies<sup>42,43</sup>.

La identificación de las levaduras se realiza con el estudio macro y micromorfológico de las colonias y para establecer el diagnóstico de especie se requieren otras pruebas morfológicas adicionales (clamidosporos y tubos germinales) y pruebas bioquímicas (asimilación de hidratos de carbono, degradación de la urea, asimilación de inositol, entre otras)<sup>42,43</sup>.

## **Biopsia**

Si el cultivo de hongos es negativo por segunda vez, la biopsia puede ser realizada para confirmar la presencia de hongos, pero no permite identificar al agente patógeno. Para el análisis histopatológico se utiliza tinción de PAS, la cual tiene mayor sensibilidad (92%), con respecto a la preparación con KOH (80%) y al cultivo (59%)<sup>44</sup>; algunas de las ventajas de esta tinción es que requiere menor tiempo para el diagnóstico comparado con el cultivo, aunque la obtención de la muestra resulta más invasiva. Histopatológicamente se demuestra si el hongo está invadiendo el plato ungueal o sólo está colonizando. La tinción con Grocott y blanco de calcofluor son más selectivos<sup>18</sup>. Mediante microscopía electrónica se encuentran pseudohifas de *Candida* que penetran la superficie ventral del plato ungueal causando múltiples cavitaciones.

## **9. TRATAMIENTO**

La onicomycosis es una enfermedad que no se resuelve espontáneamente, el tratamiento debe instituirse a pesar de ser difícil y prolongado; éste incluye una combinación de terapia tópica y sistémica<sup>45</sup>.

En la actualidad se disponen de numerosos antifúngicos tópicos y orales para el tratamiento de las onicomycosis. Sin embargo, la indicación de un tratamiento correcto, así como la efectividad del mismo, dependen de múltiples factores tales como: la edad del paciente, el hongo causal, el número de uñas afectadas, el compromiso de la matriz o bordes laterales, el grado de engrosamiento de la uña, la presencia de dermatofitomas, afectación de uñas de manos o pies, interacciones medicamentosas, entre otros<sup>46</sup>.

El tratamiento de las onicomycosis presenta, en general, tasas de fracaso terapéutico de alrededor de 25% en los ensayos clínicos; esto se puede deber a la farmacocinética de las drogas, al incumplimiento de un tratamiento completo por parte del paciente y a reinfecciones<sup>47</sup>.

En función de la clínica se puede optar por un tratamiento local, sistémico o combinado y en función del agente etiológico, se seleccionará el fármaco a usar y la valoración se realizará con criterios de curación clínica (desaparición de las lesiones) y micológica (negativización de los cultivos).

### **Tratamiento tópico**

Dentro de la terapia tópica se mencionan: la aplicación de antifúngicos en la lámina ungueal y otras medidas locales como extirpación quirúrgica, desgaste mecánico y ablación química de la uña<sup>46,47</sup>. La extirpación quirúrgica de la uña no es recomendable por tratarse de una maniobra cruenta.

El desgate mecánico realizado por podólogos o la ablación química, que se realiza sobre todo con urea al 40%, son recomendables y la selección de una u otra se realiza según las características anatómico-clínicas de la onixis.

El tratamiento tópico con antifúngicos sería el ideal ya que prácticamente no produce efectos colaterales, pero proporciona resultados pobres en la mayoría de las onicomosis y actualmente se emplean como coadyuvantes de la terapia sistémica<sup>48</sup>.

Está indicado casi exclusivamente en las onicomosis blancas superficiales con afectación menor a 50% de la lámina ungueal y en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico está contraindicado.

Existen diferentes presentaciones comerciales: cremas, ungüentos y soluciones con antifúngicos tales como bifonazol, isoconazol, tioconazol, miconazol, sertaconazol, amorolfina, ciclopiroxolamina; pero ninguno de éstos presenta una buena difusión en la lámina ungueal, para lo cual es fundamental un vehículo adecuado, como el introducido en los últimos años en el mercado en forma de laca, con lo que se logra que el principio activo contacte con la uña durante un período prolongado; la liberación del fármaco es lenta, sostenida y en concentraciones adecuadas<sup>49</sup>.

Dentro de las presentaciones en forma de laca, se mencionan la amorolfina y la ciclopiroxolamina, ambas con acción fungicida y su espectro de acción incluye dermatofitos, levaduras y hongos mohos (dematiáceos y hialinos)<sup>49</sup>.

La amorolfina se emplea en las onicomosis vehiculizada en laca al 5% y se aplica 1-2 veces por semana durante 6-12 meses<sup>50</sup>.

La ciclopiroxolamina se presenta en laca al 8%, se recomienda administrarla en días alternos durante el primer mes, disminuyendo el número de aplicaciones hasta llegar a una vez por semana, no sobrepasando los seis meses de tratamiento<sup>51</sup>.

### **Tratamiento sistémico**

Los antifúngicos sistémicos empleados clásicamente en el tratamiento de las onicomosis son la griseofulvina y el ketoconazol; alrededor de los años 1990 fueron desplazados por itraconazol, fluconazol y terbinafina, con los que se obtienen mejores resultados en períodos de tiempos más cortos y con mayor seguridad para el paciente.

Está bien demostrada la penetración y el depósito en la lámina ungueal del itraconazol, fluconazol y terbinafina aunque existen diferencias significativas entre ellos<sup>49</sup>.

**Griseofulvina.** Es un antimicrobiano producido por varias especies de mohos del género *Penicillium* cuyo espectro de acción está restringido a los dermatofitos, por lo tanto está indicado solo en el tratamiento de OM por dermatofitos. Su acción es fungistática, inhibe selectivamente la mitosis al fijarse a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. La griseofulvina se une fuertemente a las células precursoras de la queratina, de forma que cuando estas se desarrollan se mantiene unida a la queratina de la piel, haciéndola resistente a la acción queratinolítica del hongo. A medida que se desarrolla el tejido sano, este va desplazando al infectado, siendo la causa por la cual la curación requiere de semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido infectado, que para las uñas es de 6-12 meses. Su administración es exclusivamente por vía oral, es poco hidrosoluble y uno de sus principales inconvenientes es la dificultad de ser absorbida a nivel del tracto gastrointestinal; debe administrarse acompañada de alimentos ricos en sustancias grasas que faciliten su absorción en el duodeno; se distribuye por el organismo con gran afinidad por piel y anexos, se metaboliza en el hígado y se excreta en orina y heces.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, urticaria, eritema y fotosensibilidad. Se destaca la presencia de interacciones medicamentosas; es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos disminuyendo por tanto la biodisponibilidad de éstos, entre los que se destacan anticoagulantes orales y fenobarbital. Está contraindicado en las insuficiencias hepáticas<sup>52</sup>.

La dosis es de 5 mg/kg/día en niños y en adultos 500 mg a 1 g/día, vía oral; la presentación habitual es en tabletas de 500 mg y en algunos países existen presentaciones en solución para mejorar la posología sobre todo en niños.

La griseofulvina sigue siendo un fármaco eficaz, pero no es el antifúngico de primera elección para el tratamiento de OM por dermatofitos, dado que tiene la desventaja de requerir pautas terapéuticas más prolongadas que otros antifúngicos.

**Antifúngicos azólicos.** Es el grupo de antifúngicos más numeroso, se caracterizan por su amplio espectro y sus múltiples presentaciones (tópico, oral, parenteral). Dentro de estos se distinguen dos grupos determinados por el número de nitrógenos en el anillo azólico de la molécula: los imidazoles con dos nitrógenos (ketoconazol) y los triazoles con tres nitrógenos (itraconazol y fluconazol). Son fármacos lipofílicos que actúan sobre la pared fúngica inhibiendo la síntesis del ergosterol (principal esteroide fúngico), siendo por esta razón menos tóxico para las células del huésped cuyo principal esteroide es el colesterol. Su acción es en la enzima C-14-alfa-desmetilasa, que depende del sistema citocromo P450.

**Ketoconazol.** Es el primer azol usado con éxito por vía oral. Su biodisponibilidad depende de la acidez gástrica, su vida media es dosis dependiente, siendo de unos 90 minutos luego de la administración de 200 mg y de 3-4 horas con 400-800 mg; es extensivamente metabolizado a nivel hepático dando productos inactivos que son excretados en heces y orina. Cerca de 84% del fármaco en plasma se une a proteínas, 15% a eritrocitos y 1% libre, la concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) es menor a 1%, incluso con meninges inflamadas <sup>41</sup>.

Actualmente, entre los antifúngicos azólicos, es uno de los menos utilizados en el tratamiento de las onicomycosis por requerir de terapias de duración significativamente mayor que con los triazoles; como principales inconvenientes se mencionan la absorción errática, la toxicidad hepática y la alteración secundaria en la síntesis de las hormonas esteroideas <sup>53</sup>.

**Itraconazol.** Es un triazol de amplio espectro, con acción frente a dermatofitos, levaduras y otros mohos que pueden causar onicomycosis.

Su administración sistémica es exclusivamente por vía oral, se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado; es lipofílico y queratinofílico, lo que le confiere gran afinidad por los tejidos superficiales como piel, mucosas y uñas, alcanzando en estos tejidos niveles superiores a los plasmáticos. Su principal vía de excreción es la cutánea (sudor y secreción sebácea). Los niveles alcanzados en los tejidos cutáneos permanecen en concentraciones altas después de finalizada su administración, en piel y pelos durante 3 a 4 semanas y hasta 4 a 6 meses en uñas; esta farmacocinética permite el uso de pautas pulsátiles mensuales, manteniendo la eficacia del fármaco y disminuyendo los efectos secundarios, así como también los costos <sup>54</sup>.

Los efectos adversos son leves, localizándose a nivel cutáneo, gastrointestinal y hepático, siendo los más frecuentes náuseas, dispepsia y dolor abdominal. Es importante tener en cuenta su elevado número de interacciones farmacológicas con antihistamínicos, benzodiazepinas, fenitoína, anticoagulantes cumarínicos, hipoglucemiantes orales, digoxina, quinina y ciclosporina <sup>55,56</sup>.

Actualmente se disponen de dos pautas terapéuticas para el tratamiento de las onicomycosis con similar eficacia.

La pauta clásica corresponde a la administración en forma continua de 200 mg/día de itraconazol durante un período de 6-12 semanas dependiendo si la afectación es de uñas de manos o pies respectivamente. La pauta intermitente consiste en la administración de 200 mg cada 12 horas durante una semana al mes, por un período de dos meses para las onicomycosis de manos y tres para las de pies <sup>57</sup>.

No existen diferencias significativas entre las dos pautas; un estudio comparativo realizado por Heikkila y colaboradores <sup>57</sup>, mostró una curación de 35% a los nueve meses de finalizado el tratamiento en pacientes tratados con itraconazol en forma continua y 35% en pacientes tratados con itraconazol en pulsos.

**Fluconazol.** Es un triazol más hidrófilo que los anteriores y se une menos a la queratina que el itraconazol; se puede administrar tanto por vía oral como por vía parenteral.

Se absorbe rápidamente por vía oral independientemente del medio ácido o de la alimentación, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas desde su administración; se une escasamente a las proteínas plasmáticas por lo que hay niveles considerables del fármaco libre en la circulación y por consiguiente una mayor biodisponibilidad para su distribución tisular mediante difusión pasiva.

Alcanza buenos niveles en piel y uñas; penetra rápidamente y es eliminado lentamente, lo que permite una administración menos frecuente con una dosis más alta; su vida media en plasma es de unas 30 horas y en piel se detectan niveles altos hasta diez días postratamiento. Prácticamente no es metabolizado y se elimina por vía urinaria.

Aproximadamente 16% de los enfermos sufren efectos secundarios; posee interacciones medicamentosas entre las que se citan: aumento de la vida media de las sulfonilureas causando hipoglucemias, cuando se administra con warfarina aumenta el tiempo de protrombina, aumenta los niveles de fenitoína y benzodiazepinas; la rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de fluconazol, entre otros <sup>54,55</sup>.

Se administra en forma de pauta pulsátil, un pulso/semana a dosis de 150-300 mg/día, durante aproximadamente tres meses en uñas de manos y seis en uñas de pies <sup>50</sup>.

**Terbinafina.** Pertenece al grupo de las alilaminas, es uno de los antimicóticos de más reciente introducción en el mercado (1991) y es de uso tanto tópico como sistémico.

Es útil fundamentalmente en el tratamiento de las dermatofitosis y por ende en tiña unguium.

Las alilaminas, si bien actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol, lo hacen a nivel de la enzima escualeno-peroxidasa y no sobre la C-14-alfa-demetilasa (azoles); como consecuencia se produce además de la reducción de la síntesis del ergosterol la acumulación de escualeno resultando su acción fungicida <sup>58</sup>.

Su absorción es independiente de la acidez del medio y de la alimentación, alcanzando niveles máximos en plasma a las dos horas después de su administración; es muy lipófila y se concentra en tejido adiposo y piel alcanzando concentraciones 10-50 veces mayores que las concentraciones en plasma.

A nivel de las uñas las concentraciones son similares a las del plasma, llegando por difusión a través de la dermis, pero permanece durante meses postratamiento; algunos autores sugieren que estos depósitos en las uñas serían responsables de la protección de recaídas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. Sus efectos secundarios son generalmente gastrointestinales y excepcionalmente cutáneos, a diferencia de los azoles presenta escasas interacciones medicamentosas.

Ha demostrado ser eficaz en las onicomicosis causadas por dermatofitos a dosis de 250 mg/día vía oral, administradas durante 6-12 semanas en onicosis de manos y pies, respectivamente<sup>59</sup>.

Las pautas intermitentes con este fármaco aún no están completamente probadas; algunos autores recomiendan dosis de 250 mg c/12 horas durante una semana al mes, por un período de dos meses para uñas de manos y de cuatro meses para pies<sup>60</sup>. Otros autores compararon el tratamiento continuo con terbinafina y la terapia intermitente con itraconazol en onicomicosis de uñas de primer dedo de pie, concluyendo que el tratamiento continuo con terbinafina es significativamente más eficaz que el tratamiento intermitente con itraconazol<sup>61</sup>.

### **Tratamiento combinado**

La terapia combinada, usando un antifúngico vía oral y otro de administración tópica, ha demostrado mejores resultados que el uso aislado de uno u otro. La asociación de dos antifúngicos orales se ha considerado riesgosa por las posibilidades de potenciar la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Existe un estudio que asocia itraconazol y terbinafina vía oral, con administración secuencial, no simultánea, realizado en pacientes con onicomicosis de manos<sup>61</sup>.

Hay varios estudios que muestran los resultados de terapias combinadas con antifúngicos vía oral y tópico, entre ellos se mencionan: combinación de crema de isoconazol al 1% con itraconazol o griseofulvina oral, laca de amorolfina al 5% con terbinafina, itraconazol o griseofulvina<sup>62</sup>.

Otros estudios comparan el tratamiento oral con terapia combinada; uno de ellos realizado en tiña unguium compara el uso de terbinafina oral versus amorolfina en laca y terbinafina oral, obteniéndose mejores resultados con la terapia combinada, con una curación clínica y micológica a los 18 meses después de finalizado el tratamiento de 72%.

Otro estudio comparativo muestra la eficacia del tratamiento usando sólo itraconazol oral frente a la terapia combinada con terbinafina e itraconazol, obteniéndose una curación clínica y micológica de 69% con la terapia vía oral y de 94% con la terapia combinada.

En suma, hay numerosos estudios multicéntricos realizados en onicomicosis causadas por dermatofitos, levaduras y otros hongos filamentosos. Estos muestran mejores resultados con la asociación de terapia tópica y oral, aumentando los rangos de curación en relación con la monoterapia<sup>62</sup>.

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO:**

### **1. METODOLOGÍA.**

#### **Tipo de diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, en pacientes con pénfigo vulgar que acudieron a consulta externa de nuestro servicio y se diagnosticó clínicamente onicomicosis y se confirmó por examen directo y cultivo. La duración del estudio, de acuerdo con el cronograma de actividades, fue de 3 meses contados a partir de la autorización del proyecto de investigación.

#### **Población y tamaño de la muestra:**

La población que se estudió era aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Todos los pacientes que se incluyeron tenían diagnóstico de pénfigo vulgar, mediante biopsia de piel para microscopia de luz e inmunofluorescencia directa. Se seleccionó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que se encontraban en el periodo sept 2014- marzo 2015 (6 meses).

#### **Criterios de Selección:**

##### **1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar y onicomicosis en este hospital.
- Pacientes registrados en la consulta externa de nuestro servicio.
- Género masculino o femenino.
- Mayores de 18 años hasta 60 años.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el Consentimiento Informado.

##### **2. Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con examen directo y cultivo negativos para onicomicosis
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico tópico (1 mes antes) y sistémico (3 meses antes de la inclusión al estudio) previo.

**Definición de la variables a evaluar y forma de medirlas:**

<b>NOMBRE DE VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>Onicomycosis ungueal</b>	Cualitativa nominal	0=no 1=si	Presencia de onicopatía
<b>Especies aislados</b>	Cualitativa nominal	<i>C. albicans, T. rubrum.</i>	Especies aisladas en el estudio.

**Variables Secundarias:**

<b>NOMBRE DE VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa continúa	Años	Años cumplidos al momento del estudio
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal	Mujer Hombre	Fenotipo del paciente al momento del estudio
<b>Tiempo del pénfigo vulgar</b>	Cuantitativa continúa	Años	Periodo comprendido entre el pénfigo vulgar y la inclusión al estudio
<b>Enfermedades asociadas</b>	Cualitativa nominal	Cardiovasculares 2. Metabólicas 3. Otras	Enfermedades concomitantes en el paciente
<b>Tipo de onicopatía</b>	Cualitativa nominal	1. Perionixis 2. Onicolisis 3. Distrófica total	Datos clínicos encontrados en la lámina ungueal
<b>Localización de onicopatía</b>	Cualitativa nominal	1. Manos 2. Pies	Topografía de las uñas afectadas
<b>Tiempo de evolución de La onicomycosis</b>	Cuantitativa	Meses	Tiempo transcurrido desde la aparición de cambios ungueales y fecha del pénfigo vulgar

**Procedimiento:**

Se estudiaron pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México, por una onicopatía sospechosa de OM. Se clasificaron en dos grupos; un grupo con antecedentes de PV en tratamiento con prednisona, diagnosticados mediante biopsia de piel por microscopia de luz e inmunofluorescencia directa, desde hace 3 años como máximo y 2 años como mínimo (Grupo Pénfigo), y un grupo sin antecedentes de PV (Grupo Control).

La sospecha de OM se determinó por la presencia de perionixis, onicolisis o distrofia total; se realizó a todos los pacientes examen directo y cultivo.

La inclusión de pacientes se realizó desde el 1 de Septiembre hasta el 30 de Noviembre del 2014.

**Examen directo:** Se realizó examen directo mediante raspado con cureta, del primero y quinto ortejos de los pies, y en pulgar de las manos; se recolecta el polvo y los fragmentos de las uñas. A la muestra se le agregará una o dos gotas de hidróxido de potasio –KOH- al 20%. Se examinó directamente con el microscopio y se observó la muestra con diferentes aumentos para determinar los hongos *Dermatophitos* (*Trichophyton* y *Epidermophyton*) y no *dermatophytos* (*Candida*).

**Cultivo:** Se determinó la especie mediante cultivos en medios de agar dextrosa de Sabouraud (ADS) y ADS con antibióticos, de acuerdo a características fisiológicas y bioquímicas de la muestra.

**2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizó el programa SPSS 17.0. Se calcularon medias, desviaciones estándar y rangos. Se realizó el análisis del factor de riesgo determinado, estimando la frecuencia y la razón de momios.

**3. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma en una carta de consentimiento informado, así como de la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto influyera en la calidad de su atención.

#### **4. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.**

Con el siguiente estudio se espera reconocer las siguientes especies de hongos que afectan a nivel ungueal en pacientes con pénfigo vulgar, ya que estos pacientes se encuentran inmunodeprimidos, tanto por su patología de base, como por la terapia inmunosupresora, siendo factores predisponentes para contraer este tipo de infección, que pueden ser indicativos de una exacerbación de la enfermedad, por lo cual es importante identificar la especie para brindar un tratamiento oportuno y dirigido, y de este manera evitar un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes.

Además, se ha observado la presencia de OM en pacientes con PV en tratamiento con prednisona, asumiéndose que el PV es un factor de riesgo para el desarrollo de la OM, sin embargo, esto no está comprobado en la literatura, por lo que este trabajo justifica realizar este análisis.

#### **5. RECURSOS.**

Los recursos utilizados para la obtención de la muestra del examen directo, son una hoja de bisturí, los medios de cultivo y la papelería necesaria para la recolección de datos que son obtenidos del Servicio de Dermatología.

### **PARTE III. RESULTADOS.**

Se incluyeron 169 pacientes, de los cuales 85 pertenecían al grupo pénfigo y 84 pacientes pertenecían al grupo control, no hubo ningún paciente eliminado. En la tabla 1 se resumen las características de cada grupo, con las variables estudiadas.

En el grupo pénfigo, el 50.6% fueron hombres, con una media de edad de  $46.5 \pm 11.4$  años. En cuanto a la severidad de PV el grado moderado estuvo presente en el 49.4% de los casos. La OM estuvo presente en el 49.5% de los casos; el tipo clínico más común fue la OM subungueal lateral-distal (DLSO), en el 18.8%. El examen directo positivo se encontró en el 40% de los casos. Los cultivos determinaron al *T. rubrum* como la especie más frecuentemente aislada (29.4%), seguido del *T. mentagrophytes* (3.5%), *M. canis* (2.4%) y *C. albicans* (2.4%), no obstante, en el 62.4% de los casos no se identificó la especie involucrada.

En cuanto al grupo control, el 34.5% fueron hombres, con una media de edad de  $57.4 \pm 11.9$  años. La OM estuvo presente en el 56% de los casos; en el tipo clínica más común fue el DLSO en el 60.7%. el examen directo positivo se encontró en el 63.1% de los casos. Los cultivos determinaron al *T. rubrum* como la especie más frecuentemente aislada (8.3%), sin embargo, en el 91.7% no se identificó la especie involucrada.

Posterior a realizar la tabulación cruzada de los grupos, la estimación de riesgo (OR) determinó que la presencia de OM en pacientes con pénfigo no se asoció al uso de tratamiento esteroide (OR 0.769), ni tampoco se observó que esta sea mayor en la población sana. En la tabla 2 se resume la tabulación cruzada y en la tabla 3 la estimación de riesgo.

**Tabla 1. Características de la población estudiada: en esta tabla se detallan las variables estudiadas y sus porcentajes.**

<b>Características</b>	<b>Grupo pénfigo (N = 85)</b>	<b>Grupo control (N = 84)</b>
<b>Género (%)</b>		
• Hombres	43 (50.6)	29 (34.5)
• Mujeres	42 (49.4)	55 (65.5)
<b>Edad: ±DE(rango)</b>	46.5 ±11.4 (23-78)	57.4 ±11.9 (30-77)
<b>Severidad del pénfigo vulgar (%)</b>		
• Leve	31 (36.9)	-
• Moderada	42 (49.4)	-
• Severa	12 (14.1)	-
<b>Onicomycosis (%)</b>		
• Ausente clínicamente	43 (50.6)	37 (44)
• Presente clínicamente	42 (49.5)	47 (56)
<b>Tipo Clínico de Onicomycosis (%)</b>		
• No identificado	46 (54.1)	-
• DLSO	16 (18.8)	51 (60.7)
• TDO	23 (27.1)	33 (39.3)
• PSO	-	-
<b>Examen directo positivo (%)</b>	34 (40)	53 (63.1)
<b>Especies aisladas (%)</b>		
• No identificada	53 (62.4)	77 (91.7)
• T. rubrum	25 (29.4)	7 (8.3)
• T. mentagrophytes	3 (3.5)	-
• M. canis	2 (2.4)	-
• C. albicans	2 (2.4)	-
<b>DLSO = Onicomycosis subungueal lateral-distal</b>		
<b>TDO = Onicomycosis distrófica total</b>		
<b>PSO = Onicomycosis subungueal proximal</b>		

## Tabulación cruzada

**Tabla 2.** En esta tabla se realiza la tabulación cruzada, en donde se crea una tabla de contingencia desde la distribución de frecuencia de los grupos con y sin pénfigo vulgar y si presenta o no onicomiosis clínicamente.

	OM CLÍNICA		Total
	Presente Clínicamente	Ausente clínicamente	
<b>C/ PV<sup>a</sup></b>	42 47,2%	43 53.8%	85 50.3%
<b>S/ PV<sup>b</sup></b>	47 52.8%	37 46,3%	84 49.7%
<b>Total</b>	89 100.0%	80 100.0%	169 100.0%

**C/ PV<sup>a</sup>:** Con pénfigo vulgar

**S/ PV<sup>b</sup>:** Sin pénfigo vulgar

**Tabla 3. Obtenemos la estimación de riesgo de OM en pacientes con PV en tratamiento con prednisona.**

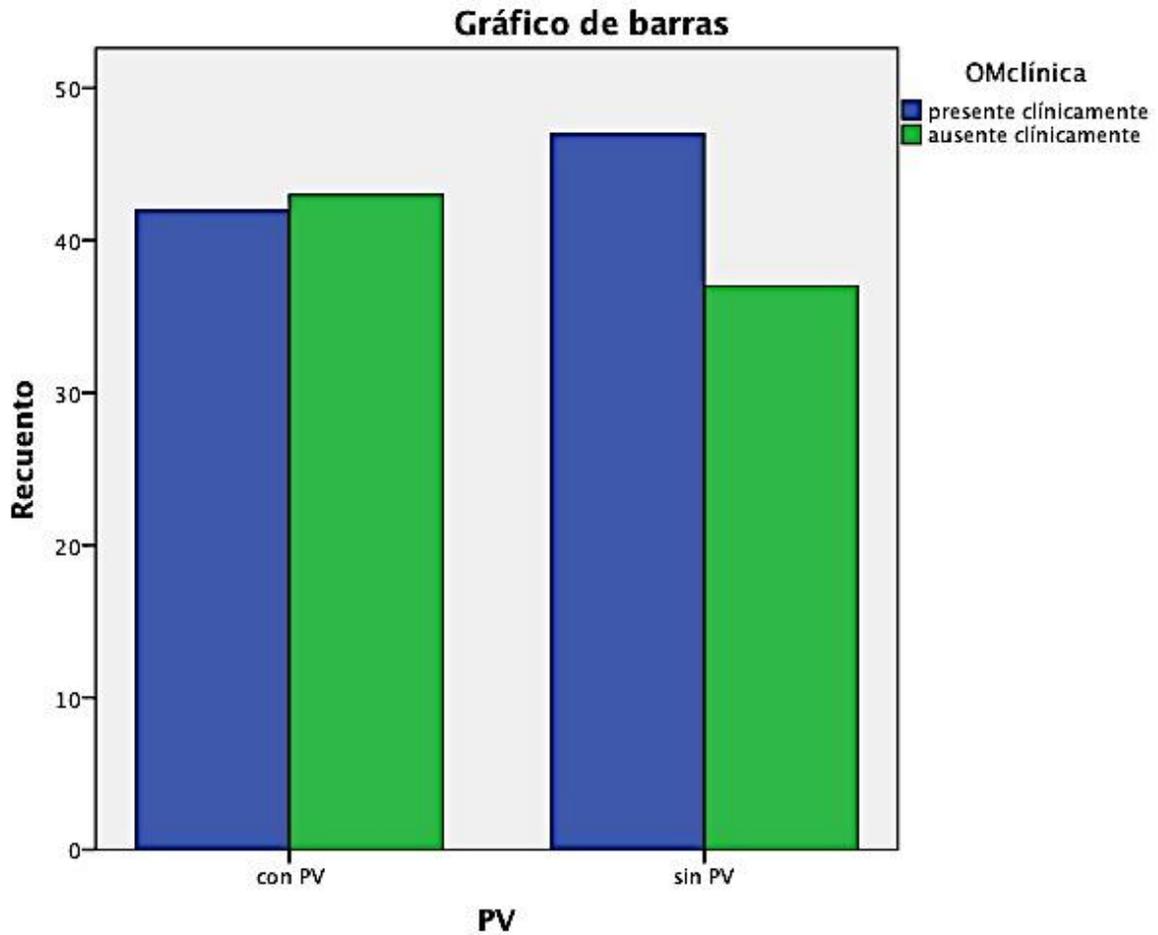
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
<b>Odds ratio para PV* (C/ PV** S/ PV***)</b>	0.769	0.420	1.408

\*PV: Pénfigo vulgar

\*\*C/PV: Con pénfigo vulgar

\*\*\*S/ PV: Sin pénfigo vulgar

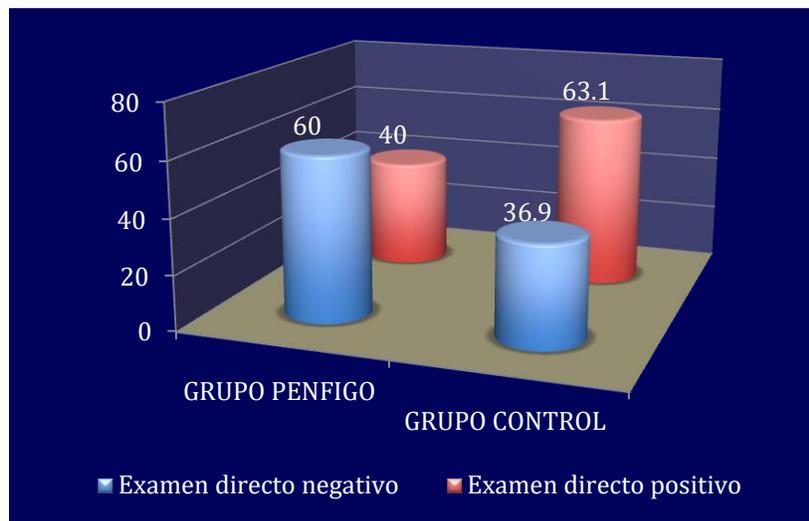
**Grafica 1. En esta gráfica observamos la presencia o ausencia de Onicomicosis en los pacientes con PV y sin PV.**



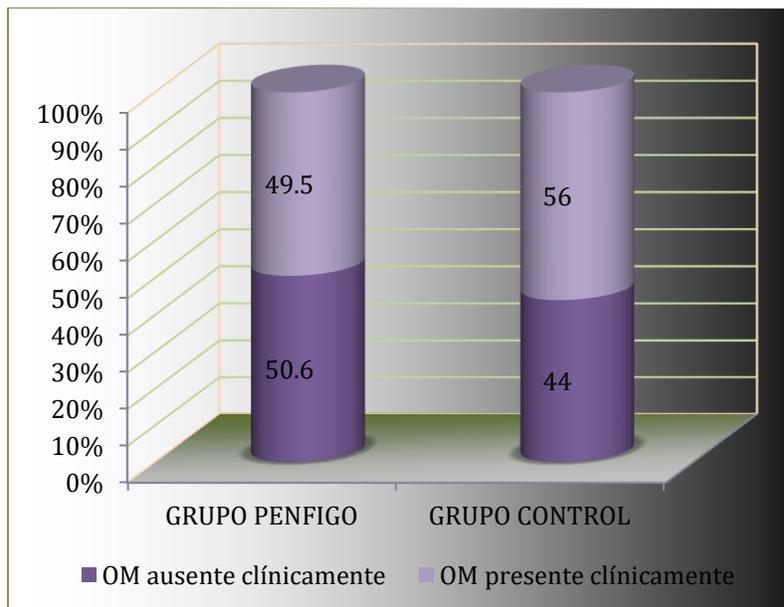
**OM clínica:** Onicomicosis clínica

**PV:** Pénfigo vulgar

**Grafica 2. En esta gráfica observamos un examen directo positivo mayor en el grupo control que en el grupo PV.**



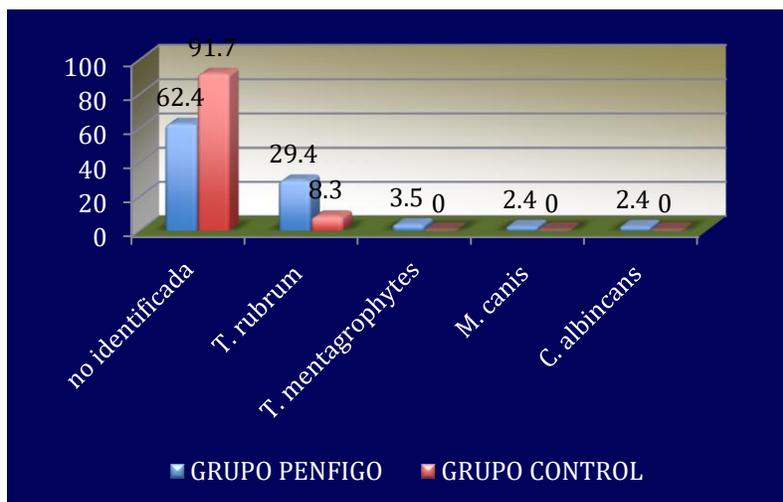
**Grafica 3. La presencia de onicomicosis fue mayor en el grupo control que el grupo PV como lo observamos en esta gráfica.**



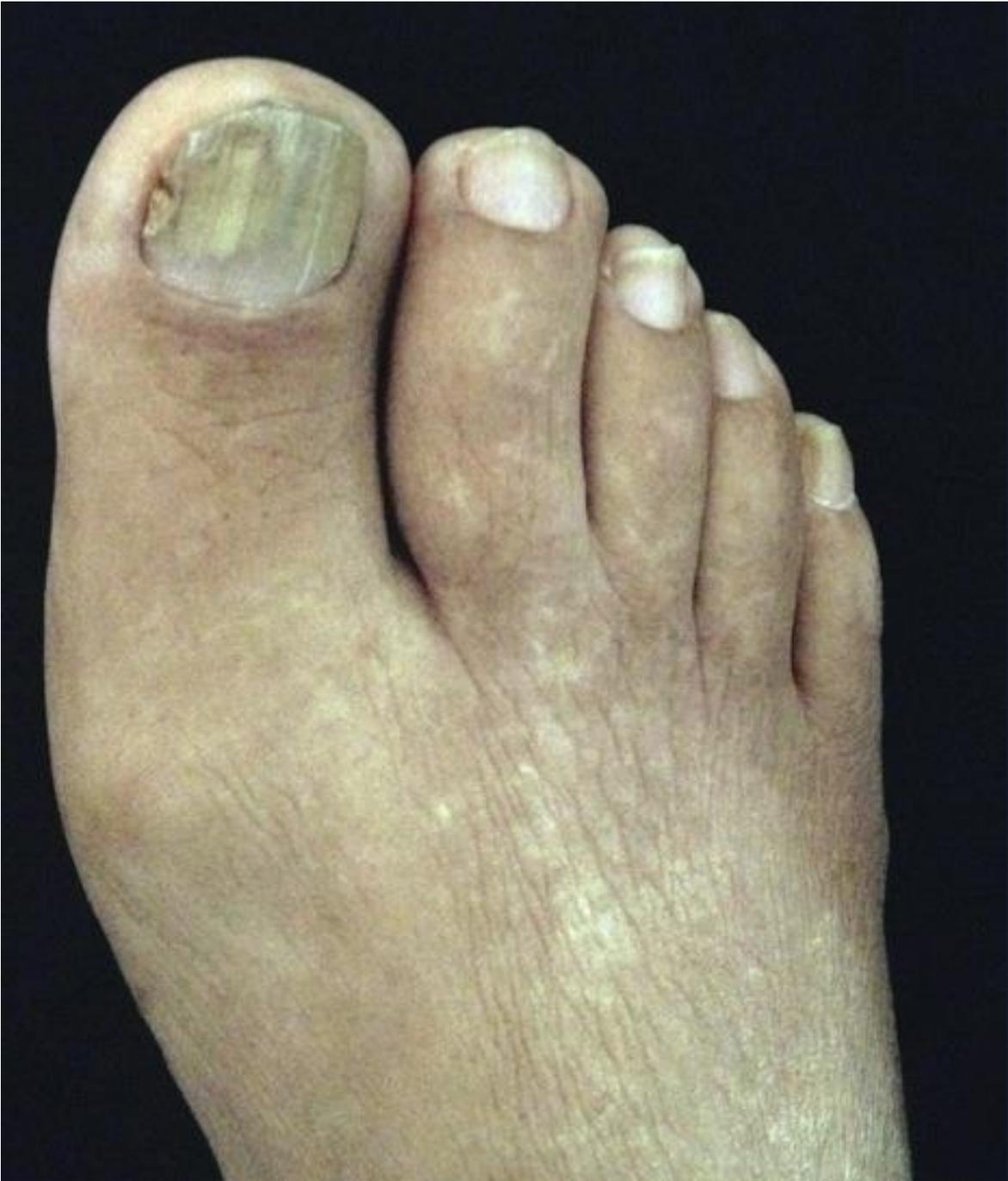
**Grafica 4. Observamos que el tipo clínico más común de onicomicosis es la subungueal lateral-distal (DLSO) en ambos grupos.**



**Gráfica 5: En esta gráfica observamos los principales gentes aislados en la OM en ambos grupos.**



**Figura 1: Onicodistrofia del 1<sup>er</sup> dedo de pie derecho**



**Figura 2: Paquioniquia, pulverización distal, xantoniquia en uñas de pie derecho.**



**Figura 3: Paquioniquia, pulverización distal en pie derecho (1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> dedo).**



**Figura 4: Paquioniquia, pulverización, xantoniquia en ambos pies.**



## PARTE IV. DISCUSIÓN.

La onicomycosis es la enfermedad más frecuente del aparato ungueal, constituyendo el 50% de estas entidades y el 30% de las micosis superficiales. La mayoría de las onicomycosis son producidas por dermatofitos principalmente por *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale*, estos causan el 90% de las infecciones ungueales en pies y 50% en manos<sup>12</sup>, seguidos de especies de *Candida* en el 1.7% en uñas de pies a 29.2%<sup>14</sup> y por hongos mohos; esta enfermedad puede llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes y en pacientes inmunosuprimidos puede ser una vía de entrada para producir infecciones en los tejidos blandos y provocar fungemias llegando a ser mortal en estos pacientes. Actualmente no hay reportes en la literatura de las diferentes especies causantes de OM en pacientes con PV.

Nuestro estudio viene a hacer el primero en reportar la relación de pacientes con PV y OM, en la cuál, la OM se encontró presente clínicamente en el 49.4% de la población estudiada, predominando las infecciones por dermatofitos y el agente que se aisló con mayor frecuencia fue *T. rubrum*. Asumiéndose que el PV es un factor de riesgo para el desarrollo de la OM, aunque, esto no está comprobado en la literatura.

Sin embargo se ha visto en la literatura la relación de onicomycosis en pacientes inmunosuprimidos como: trasplantados renales, diabéticos, linfomas o aquellos que estén recibiendo algún tipo de terapia inmunosupresora, las especies aisladas con mayor frecuencia son la *candida*, dermatofitos, y finalmente las infecciones mixtas. En pacientes con PV que están con terapia inmunosupresora hemos encontrado como primer agente patógeno de OM a los dermatofitos (*T. rubrum*), seguido de *M. canis* y en último lugar a *C. albicans*, lo cual difiere a lo encontrado en la literatura, teniendo a la *candida* en último lugar.

La afección del aparato ungueal en el PV es posible, sobre todo de forma tardía en el curso crónico de la enfermedad o bien está asociada a la terapéutica inmunosupresora (favoreciendo la sobreinfección bacteriana, viral o micótica). Las onicopatías que con mayor frecuencia se describen en los pocos estudios disponibles incluyen: paroniquia, onicodistrofia, onicomadesis, hemorragias subungueales, alteraciones de la coloración o aparición de líneas de Beau, que afectan sobre todo al 1er y 2do dedos de la mano, así como presencia de onicomycosis (OM) entre el 20 y 30% de los casos. En nuestro estudio el tipo clínico más común fue la OM distrofia total (TDO), en el 27.1%, lo que difiere un poco a lo referente en la literatura.

Se ha comprobado que los factores predisponentes como son los fármacos inmunosupresores, mala circulación periférica, la diabetes mellitus, trauma, el virus de inmunodeficiencia adquirida, traumatismos crónicos, así como, en las personas que trabajan en contacto con la humedad, contribuyen con la formación de OM; en el caso de nuestros pacientes el factor de riesgo de presentar OM era el tratamiento inmunosupresor para el PV (prednisona a 1mg/kg/día), sin embargo se observó que la toma de prednisona no tuvo un impacto significativo de OM en los pacientes que presentaron PV, así como los pacientes que no tuvieron PV en tratamiento con prednisona.

En la actualidad, contamos con escasos estudios que indiquen la frecuencia de los agentes micóticos como causa de OM en pacientes con PV que se encuentren en tratamiento inmunosupresor con prednisona.

El grupo de edad más afectado oscila entre los 40-60 años, en nuestro estudio los 85 pacientes se encontraban en un rango de edad con una media de edad de  $46.5 \pm 11.4$  años.

La topografía más frecuente de OM es en los pies, siendo el género masculino más afectado, debido a los factores asociados. En nuestro estudio el género más afectado fue el masculino, presentándose en todas las uñas de los pies, siendo la especie más aislada mediante cultivo el *T. rubrum* en un 29.4%, seguido de *T. mentagrophytes* 3.5%, *M. canis* (2.4%), *C. albicans* (2.4%). Lo cuál coincide con las especies descritas en la literatura.

Las principales formas clínicas de OM más observadas en la literatura son la paroniquia, la onicodistrofia y la onicolisis; en nuestro estudio la forma clínica más observada fue, la Onicomicosis distrófica total (ODT) en (27.1%) en la mayoría de los pacientes con PV, seguido de Onicomicosis subungueal lateral-distal (OSLD) en (18.8%).

El diagnóstico se realizó mediante examen directo, el cual sólo sirve para saber si hay presencia o no del hongo, sin embargo existe la posibilidad de dar falsos negativos en un 5 - 15%<sup>63</sup> de las muestras, Nazar *et al* mencionan que el examen directo negativo se presenta con mayor frecuencia en onicomicosis por *Candida* que en aquellas causadas por dermatofitos o mohos, explican que esto pueda deberse a una baja concentración de *Candida*, a la ubicación de las levaduras en sólo ciertas áreas de la muestra ungueal o a la colonización de la placa ungueal<sup>64</sup>. En nuestro estudio los exámenes directos fueron negativos en (62.4%) y fueron positivos en (40%).

La terapéutica con antifúngicos en ocasiones puede ser un problema, ya que algunas especies presentan resistencia adquirida o intrínseca y cada vez surgen nuevas especies patógenas, por lo que la identificación de las levaduras causantes y la sensibilidad *in vitro* constituye una herramienta muy importante para el adecuado tratamiento.

En la actualidad se disponen de numerosos antifúngicos tópicos y orales para el tratamiento de las onicomicosis. Sin embargo, la indicación de un tratamiento correcto, así como la efectividad del mismo, dependen de múltiples factores tales como: la edad del paciente, el hongo causal, el número de uñas afectadas, el compromiso de la matriz o bordes laterales, el grado de engrosamiento de la uña, la presencia de dermatofitomas, afectación de uñas de manos o pies, interacciones medicamentosas, entre otros. Se recomiendan los antifúngicos orales como itraconazol, fluconazol y terbinafina, con los que se obtienen mejores resultados en períodos de tiempos más cortos y con mayor seguridad para el paciente. Está bien demostrada la penetración y el depósito en la lámina ungueal obteniendo excelentes resultados.

## PARTE V. CONCLUSIONES.

- La onicomycosis en pacientes con pénfigo vulgar no mostro mayor prevalencia de onicomycosis comparado con la población sin pénfigo vulgar.
- Los dermatofitos fueron los principales agentes etiológicos de onicomycosis al igual que en la población general.
- El uso de fármacos inmunosupresores, no constituyó un riesgo para el desarrollo de onicomycosis en pacientes con pénfigo vulgar.
- Las especies que más se aislaron en este estudio fue *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *C. Albicans*, tal como lo reporta la literatura.
- Las características clínicas son importantes para el diagnóstico sin embargo no siempre son sugestivas de onicomycosis por lo cuál ante la sospecha clínica es importante realizar examen directo y cultivo para identificar la especie, ya que que se pueden presentar infecciones mixtas, que pueden complicar el tratamiento y la respuesta terapéutica.

## REFERENCIAS.

1. Payne A., Stanley J. Pemphigus. Goldsmith, Katz, Gilchrest, et al. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 8va Ed: Tomo I; 585-93.
2. Cubells E., et al. Vulgar pemphigus. Med Clin. 2013; 141(1): 46.
3. Sano SM. Quarracino MC, et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13(5): E287-91.
4. Bernard P. Catanzano G., et al. Bullous pemphigoid with pemphigus type antibodies in vivo. 2 cases. Ann Dermatol Venereol. 1986; 113(8): 671-6.
5. Cunha PR., et al. Autoimmune bullous dermatoses. An Bras Dermatol. 2009; 84(2): 111-24.
6. Mimouni D., Bar H. et al The Effect of Conventional Immunosuppressive Therapy on Cytokine Serum levels in Pemphigus Vulgaris Patients. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014; 13(3): 174-83.
7. Beranger J., et al. Malignant subacute pemphigus with extensive vesicles; results of cortisone therapy. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1952 ; 59(3): 240-1.
8. Saha M., Bhogal., et al. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Br J Dermatol. 2014; 170(1): 116-22.
9. Ogawa H, Masutani M. et el. Properties of pemphigus vulgar is antigens. PubMed - indexed for Medline; 87(12): 795-7.
10. Ataide FS, Chaul MH, Essal FE et al. Antifungal susceptibility patterns of yeasts and filamentous fungi isolated from nail infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1479-85.
11. Serratos BD., Rashid RM. Nail disease in pemphigus vulgaris. Dermatol clin. 2009; 15(7): 2.
12. Boonchai W., Kulthanan K., Maungprasat C., et al. Clinical characteristics and mycology of onychomycosis in autoimmune. J Med Assoc Thai. 2003; 86(11): 995-1000.

13. Tosti A., Murrell DF. Nail involvement in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin.* 2011; 29(3): 511-3.
14. Sais G, Jucgla A, Peyri J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995; 132: 758-61.
15. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992; 126 (39): 23-7.
16. Gupta AK, Chang P, Del Rosso JQ. Onychomycosis in children: prevalence and management. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 464-71
17. Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 29-32.
18. Deenning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, et al. Fortnightly Review: Fungal nail disease: a guide to good practice, report of a Working Group of the British Society for Medical Mycology. *BMJ* 1995; 311: 1277-81.
19. Cribier B, Leiva-Mena M, Rey D. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216-20.
20. Ploysangam T, Lucky AW. Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 29-32.
21. Philpot CH. Algunos aspectos de la epidemiología de la tiña. *Micopathol* 1977; 62: 3-13.
22. Heikkila H, Stubb S. La prevalencia de la onicomicosis en Finlandia. *Br. J Dermatol* 1995;133 (3): 699-703.
23. Roberts D. Agentes orales terapéuticas en la enfermedad hongos en las uñas *Dermatol* 1994, 31 S79-S81.
24. Midgley G, Moore Mk. Onychomycosis. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15:113-7.

25. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 415-29.
26. Weems. *Candida parasilopsis*. Epidemiology, patogenicity, clinical manifestations and antimicrobial suceptibility. *Clin. Inf Dis* 1993; 14: 756-66.
27. . Ellis DH, Marley JE, Watson AB, W illiams TG. Significance of non-dermatophyte moulds and yeast in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1994; 30(43): 7-8.
28. Greer DL. Evolving role of nondermathophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 521-4.
29. Basmadján Y, Acuña A, de Mello A, Mañana R, Sanabria D. Onicomicosis por mohos del género *Scopulariopsis*. Una patología no tan infrecuente. *Rev Urug Patol Clin* 2002; 35: 32.
30. Torres-Rodríguez JM, Balaguer-Meler J, Reixach A. Onychomycosis due to a fungus of the *Aspergillus versicolor* group. *Mycoses* 1988; 31: 579-83.
31. Summerbell RC, Kane J, Krajden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989; 32: 609-19.
32. Hoog GS de, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*. 2a. ed. The Netherlands-Spain: CBS/Universitat Rovira I Virgili, 2000.
33. Kenneth A, et al., *Manual de dermatológicas Therapeutics*, 5° Edición 1995, 79-82.
34. R. Arenas *Micología cutánea Ilustrada. Clínica, Laboratorio y Terapéutica*. 1° Ed. 1993. Pag 57-62, 223-4.
35. Girao C. Contribución a estudio de las onicomicosis en el Perú Aspectos Clínicos parasitológicos y en 100 Casos estudiados, Tesis de Bachiller Facultad de Medicina de la UNMSM Lima, Perú 1965.
36. Cuerpo G. *Candidiasis: Patogénesis, Diagnóstico y Tratamiento*. 2° Ed. Raven Press NY para la biblioteca del Congreso de 1992, Pag 162-6.
37. Kerrima M, encuesta Elewski B. epidemiológica de la enfermedad micótica superficial, *Dermatol* 1996, 38 (Suppl): S64-8.

38. Rubio MC, Rezusta A, J. Gill, col y. Perspectiva micológica de los dermatofitos en el Ser Humano Rev Iberolatin Micol 1999; 16: 16-22.
39. Du Vivier A, Phiffip M. Atlas de Dermatología Clínica 21. Edición Mosby / Doyma 1995, 233-7.
40. Kwon-Chung KJ, Benett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
41. Silva-Lacaz C, Porto E, Heins-Vaccari EM, Takahashi de Melo M. Guia para identificacao Fungos, Actinomicetos, Algas de interesse medico, Sao Paulo: Sarvier, 1998.
42. Perea S, Ramos MJ, Garau M, González A, Noriega A, Del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. J Clin Microbiol 2000; 38(9): 3226-30.
43. Zaias N, Glick B, Rebell G. Diagnosing and treating onychomycosis. J Fam Pract 1996; 42: 513-8.
44. Elewski BE, Hay RJ. Update on the management of onychomycosis: highlights of the Third Annual International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy. Clin Infec Dis 1996; 23(2): 305-13.
45. Roberts DT, Evans EG. Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. Br J Dermatol 1998; 138: 189-90.
46. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. Br J Dermatol 2001; 145(60): 3-8.
47. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomiosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 127-9.
48. Niewert M, Korting HC. Management of onychomycosis. Drugs 1999; 58: 283-96.
49. Zaug M. Amorolfine nail lacquer: clinical experience in onychomycosis. J Acad Dermatol Venereol 1995; 4(1): 23-30.
50. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2000; 43(4): 70-80.

51. Dhanaraju MD, Kurmaran KS, Baskaran T, Moorthy MS. Enhancement of bioavailability of griseofulvin by its complexation with beta-cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 583-7.
52. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Isaac G. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-13.
53. Clayton YM. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses. *Br J Dermatol* 1994; 30(43): 1317-28.
54. Kats HL. Drugs interactions of the newer oral antifungals agents. *B J Dermatol* 1999; 141(56): 26-32.
55. Brodell RT, Elewski BE. Clinical peak antifungal drugs and drugs interactions. *J Acad Dermatol* 1995; 33: 259-60.
56. Odom RB, Aly R, Scher RK. A multicenter placebo-controlled double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Acad Dermatol* 1997; 36: 231-5.
57. Heikkila H, Stubb S. Long-term results of patients with onychomycosis treated with itraconazole. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 70-1.
58. Petranyi G, Ryder NS, Stuetz A. Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* 1984; 224: 1239-4.
59. De Backer M, De Vroey C, Lesafree E. Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind trial of terbinafine 250 mg/dia versus itraconazole 200 mg/dia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(5 Pt3): S57-63.
60. Gupta AK, Lynde CW, Konnlkov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Acad Dermatol* 2001; 44: 485-91.
61. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ* 1999; 318: 1031-5.

62. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis: results of an open randomised trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145(60): 21-6.
63. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis, epidemiology, diagnosis and management. *Ind J Med Microbiol* 2008; 26: 108-16.
64. Nazar J, Gerosa P, Díaz O. Onicomycosis: epidemiología, agentes causales y evaluación de los métodos diagnósticos de laboratorio. *Rev Argent Microbiol* 2012; 44: 21-5.

## ANEXOS 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“ESPECIES AISLADAS COMO CAUSA DE ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR”**

Investigadores:

Dr. Andrés Tirado Sánchez, Investigador principal.

Dra. Jessica Jazmín Vélez Ponce, Investigador asociado.

Dra. Rosa María Ponce Olivera, Investigador asociado.

Esta forma de consentimiento pudiera tener palabras que yo no entienda. Le puedo preguntar al médico del estudio para que me explique cualquier palabra que yo no entienda totalmente o cualquier duda que yo tenga del estudio. Como paciente con Pénfigo vulgar, se me está invitando a participar en este estudio de investigación para ver que tan frecuente son los hongos en las uñas de mis pies. El hongo que van a buscar en mis uñas puede producir problemas en mi cuerpo o puede producir en mis uñas una infección, que es una enfermedad que a veces no se siente y va haciendo las uñas gruesas, débiles, que se rompen fácilmente y cambian de color, a veces se puede despegar la uña.

Si yo decido participar en el estudio, debo acudir sólo una vez a revisión y una siguiente vez para conocer el resultado de mi estudio y si lo necesito me digan mis médicos del estudio, que me debo poner en mis uñas, el tratamiento y las revisiones que necesite para ver si ya se quitó el hongo, este tratamiento tendré que comprarlo por mi cuenta, como siempre lo he hecho con mis otros tratamientos.

Es importante que me realice este estudio porque el hongo puede destruir mis uñas y puede producir infecciones dentro mi cuerpo porque mis defensas están bajas. Si decido entrar al estudio, el médico me hará varias preguntas sobre mis enfermedades, los medicamentos que tomo y me revisará mis uñas.

Si decido entrar al estudio, debo seguir con las medicinas que tomo normalmente, no debo suspenderlas por ningún motivo; al entrar en este estudio no se me pedirá que lo haga. El médico del estudio me hará una revisión de las uñas y me hará un raspado de las uñas de los pies, raspándolas con una navajita sin lastimarme la piel, sólo será sobre la uña y no me dolerá, saldrá un polvito que van a mandar a estudiar en un laboratorio y ver si tengo el hongo, el cual no me costará porque estoy participando en este estudio.

Nadie que no esté en el estudio sabrá los resultados de mi estudio, para estudiar la muestra del raspado de mi uña solo le pondrán mis iniciales y el resultado será conocido solo por mi y mis médicos. Es muy probable que los resultados de todos los estudios se junten y se publiquen en una revista seria, por lo que les doy mi autorización para hacer esto a mis médicos, siempre y cuando no revelen quien soy.

## **“ESPECIES AISLADAS COMO CAUSA DE ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR”**

Tengo derecho a hacer cualquier pregunta sobre el estudio cuando no entienda algo. Si no quiero hacerlas en este momento puedo volver después y preguntar lo que no entienda o tenga duda.

Puedo llamar a mis médicos si no puedo ir al hospital, al Dr. Andrés Tirado Sánchez al cel 55 27 44 28 11 (24hrs) o a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 hrs) o a la Dra. Jessica Jazmín Vélez Ponce al cel 55 43 61 88 04.

Si tengo duda o alguna pregunta sobre mis derechos como paciente de investigación, puedo llamar a la Dra. Estela García Elvira, que es la Presidenta del Comité de Ética al teléfono 2789-2000 extensión 1330, o acudir directamente a la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. No voy a firmar este papel a menos que entienda todo lo que me van a hacer y no tenga dudas. Los médicos del estudio me deben dar respuesta a todas mis preguntas y resolver mis dudas del estudio en el que quieren que participe.

Yo puedo decirles que no voy a entrar al estudio y no me va a afectar en mi atención que recibo en el hospital, no pierdo ninguno de mis beneficios como paciente del hospital. Solo debo decirles a mis médicos que no me interesa entrar al estudio, tampoco debo decirles por qué no quiero.

Ni los médicos del estudio ni el Hospital me van a pagar por entrar al estudio, ya que participo de manera voluntaria, sin presiones de ningún tipo y por nadie. Las consultas y tratamientos que no sean parte del estudio, debo pagarlas yo como normalmente lo hago.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Testigo 1 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Testigo 2(Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Si yo o mis familiares tenemos algún problema o duda con el estudio, debo llamar al Dr. Andrés Tirado Sánchez al cel. 5527-44-2811 (24hrs) o a la Dra. Rosa María Ponce Olivera al conmutador 27802000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs) o a la Dra. Jessica Jazmín Vélez Ponce al teléfono 55 43 61 88 04.

En caso de requerir atención médica debo ir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16 hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible para mí las 24 hrs.

## ANEXO 2

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

NOMBRE: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

LUGAR \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ ORIGEN: \_\_\_\_\_

LUGAR \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ RESIDENCIA: \_\_\_\_\_

OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_

SELECCIONE UNA OPCIÓN:

ANTECEDENTES MÉDICOS:

ESTADO CIVIL: SOLTERO CASADO DIVORCIADO UNIÓN LIBRE  
VIUDO

ESCOLARIDAD: PRIMARIA INCOMPLETA PRIMARIA COMPLETA

SECUNDARIA INCOMPLETA SECUNDARIA COMPLETA

PREPARATORIA INCOMPLETA PREPARATORIA COMPLETA

LICENCIATURA INCOMPLETA LICENCIATURA COMPLETA

OTROS: \_\_\_\_\_

¿ USTED FUMA ? NO SI  
¿ Cuantos cigarrillos al día ?  
¿ Durante cuantos años a fumado ?  
¿ USTED TOMA ALCOHOL ? NO SI  
1 vez por mes 1 vez por semana Más de 1 vez por semana  
Diariamente

¿ CONSUME ALGUNA DROGA ? NO SI  
ESPECIFIQUE CUAL DROGA: \_\_\_\_\_

¿ PADECE ALGUNA OTRA ENFERMEDAD ?  
1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_

¿ CONSUME OTROS MEDICAMENTOS ?  
1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_  
4. \_\_\_\_\_  
5. \_\_\_\_\_

EDAD DE INICIO DE LESIONES DE PÉNFIGO VULGAR: \_\_\_\_\_

EN QUE PARTE DEL CUERPO INICIO CON LESIONES DE PÉNFIGO VULGAR: \_\_\_\_\_

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS DEBES SER CONTESTADAS POR EL DERMATÓLOGO

SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA: \_\_\_\_\_

MUCOSAS AFECTADAS: \_\_\_\_\_

AFECTACIÓN UNGUEAL: \_\_\_\_\_

TIPO DE ONICOPATÍA: \_\_\_\_\_

LOCALIZACIÓN DE ONICOPATÍA: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ONICOMICOSIS: \_\_\_\_\_