

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**“ADAPTACIÓN DE GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ONICOMICOSIS”
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

PRESENTADO POR: DR. MIGUEL ANGEL DOMÍNGUEZ SERRATO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
DIRECTOR. DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DIRECTORES DE TESIS. DRA. MARIA DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES
M. en C. DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

Usuarios.....	4
Beneficiarios.....	4
Declaración de conflicto de intereses.....	4
Resumen.....	5
Metodología	
Enfoque de la guía de práctica clínica.....	7
Elaboración de preguntas clínicas.....	7
Protocolo de búsqueda.....	7
Sistema de calificación de las evidencias y recomendaciones..	8
Proceso de validación.....	9
Validación metodológica.....	9
Validación de contenido clínico.....	11
Antecedentes.....	13
Epidemiología.....	13
Etiología.....	14
Cuadro clínico.....	22
Clasificación.....	22
Diagnóstico.....	29
Diagnósticos diferenciales.....	31
Tratamiento.....	33
Justificación.....	66
Objetivo general.....	67
Objetivos específicos.....	67
Evidencias y recomendaciones	
Diagnóstico.....	68
Examen directo.....	68
Cultivo.....	68
Estudio histopatológico.....	71
PCR.....	71
PCR-RFLP.....	
Tratamiento para onicomicosis por dermatofitos.	
Monoterapia tópica	
Amorolfina en laca al 5%.....	74
Ciclopirox laca al 8%.....	78
Monoterapia sistémica	
Griseofulvina.....	81
Ketoconazol.....	86
Itraconazol.....	88
Terbinafina.....	97
Fluconazol.....	107
Tratamiento para onicomicosis por mohos no dermatofitos..	116
Tratamiento para onicomicosis por Candida.....	120
Terapia combinada	

Terbinafina más amorolfina en laca al 5%.....	123
Terbinafina más ciclopirox laca al 8%.....	125
Itraconazol más amorolfina en laca al 8%.....	126
Medidas adyuvantes	
Bifonazol 1% / Urea al 40%.....	129
Avulsión quirúrgica más tratamiento tópico.....	131
Terapia Fotodinámica.....	132
Luz de 870 y 930 nm.....	133
Láser Nd-YAG.....	133
Algoritmo de diagnóstico.....	136
Algoritmo de tratamiento.....	137
Anexos	
Anexo 1. Instrumento AGREE.....	138
Definición de términos y abreviaturas.....	150
Bibliografía de marco teórico.....	151
Guías revisadas.....	155
Referencias de la evidencia.....	155

Médico experto quienes colaboraron, revisaron y realizaron la validación interna de la presente guía de adaptación de guías de práctica clínica.

- María del Carmen Padilla Desgarenes

Médicos expertos quienes colaboraron, revisaron y realizaron la validación externa de la presente adaptación de guías de práctica clínica:

- Dr. Roberto Arenas Guzmán
- M. en C. Alejandro Bonifaz Trujillo

Propósito clínico:

- Diagnóstico y tratamiento

Usuarios:

- Médicos Dermatólogos
- Médicos Generales

Beneficiarios:

- Pacientes adultos con onicomicosis

Declaración de conflicto de intereses

Los autores y colaboradores manifiestan la ausencia de cualquier tipo de conflicto de interés para el desarrollo de la presente guía de práctica clínica.

Resumen

La onicomicosis es una de las onicopatía más frecuentemente observadas en la práctica médica general y se encuentra dentro de las diez dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica. Es ocasionada principalmente por dermatofitos, seguidas por levaduras del género *Candida* y un porcentaje menor por mohos no dermatofitos. La forma de invasión más común es a través de los márgenes ungueales disto laterales y si bien la onicomicosis *per se* no representa una patología de gravedad, puede ser una vía de entrada para microorganismos bacterianos y desencadenar una erisipela y/o celulitis. El tratamiento de la onicomicosis es prolongado, la respuesta es lenta y en algunos casos el resultado es insatisfactorio, éste debe individualizarse y puede ser tópico, sistémico, o combinado.

Afecta con mayor frecuencia población adulta, al sexo masculino de forma predominante y se asocia con elevada frecuencia con tiña de los pies. Si bien todos los dermatofitos son capaces de generar onicomicosis, una de las vías de entrada son los traumatismos, frecuentemente inadvertidos; los patógenos involucrados incluyen *Trichophyton rubrum* (85%), *T. mentagrophytes* (10%) y *Epidermophyton floccosum*. En una proporción considerablemente menor se encuentran las especies del género *Microsporum* y *T. tonsurans*.

La clasificación clínica de onicomicosis es la siguiente:

1. Onicomicosis subungueal distal y lateral
2. Onicomicosis subungueal proximal
3. Onicomicosis blanca superficial
4. Onicomicosis endónix
5. Onicomicosis distrófica total

La onicomicosis se caracteriza clínicamente por alteraciones de la morfología de la uña (onicodistrofia), discromía (coloración amarillenta “xantoniquia”, blanca “leuconiquia” o marrón “melanoniquia”), engrosamiento de la placa ungueal (paquioniquia), separación entre la placa ungueal y el lecho (onicolisis). La onicomicosis puede afectar tanto a las uñas de los pies en un 90% así como a la de las manos en un 10%. Lo más frecuente es que haya afección de varias uñas en ambos pies o manos, pero en ocasiones se puede encontrar una sola uña parasitada.

Algunos de los diagnósticos diferenciales de la onicomicosis son las onicodistrofia traumática (incluyendo onicocriptosis) o inflamatoria (psoriasis, liquen plano, uñas peládicas, dermatitis por contacto crónica) y por endocrinopatías entre otras.

El estándar para el diagnóstico es la demostración microscópica del microorganismo en el examen directo de fragmentos ungueales obtenidos a través de raspado, además del desarrollo fúngico en los medios de cultivo. Sin embargo, comúnmente el tratamiento se inicia en ausencia de estudios confirmatorios, guiado únicamente por los hallazgos clínicos. El examen microscópico directo de escamas ungueales posterior

a la preparación con hidróxido de potasio y tinción con negro de clorazol tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 70 al 94 % para confirmar parasitación micótica, únicamente superado por el examen histopatológico, el cual posee un VPP del 99%. El examen directo tiene la ventaja de que es un procedimiento que requiere poco tiempo, es fácil de realizar por personal especializado y permite la confirmación del diagnóstico desde la primera visita médica. Los cultivos no solo demuestra la viabilidad del hongo y por ende su potencial patogénico, si no que permiten diferenciar el género y especie a través de las características macro y microscópicas. La desventaja de este método de diagnóstico es que requiere un tiempo considerable para el desarrollo de las colonias (2 a 4 semanas) y el porcentaje de cultivos positivos es bajo y varía entre el 30 a 50%

La decisión terapéutica de la onicomycosis radica en múltiples factores como comorbilidades, complicaciones asociadas, eficacia, costo y eventos adversos.

Metodología para la elaboración de la guía de práctica clínica.

1.- Enfoque de la guía de práctica clínica.

Las guías de práctica clínica (GPC) nacen para facilitar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas durante la práctica clínica. Una importante cualidad es que se basan en una revisión exhaustiva y un análisis crítico de la evidencia científica. El proceso de elaboración de una GPC es costoso, requiere mucho tiempo y recursos humanos, así como personal con experiencia en el desarrollo de guías, habilidades de búsqueda bibliográfica y en lectura crítica.

2.- Elaboración de preguntas clínicas

1. ¿Cuál es el abordaje inicial en un paciente con onicomicosis?
2. ¿Cuáles son las variedades clínicas de onicomicosis?
3. ¿Cuáles son las opciones de tratamientos tópicos con mayor eficacia para onicomicosis?
4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico con mayor eficacia para onicomicosis?

3.- Protocolo de búsqueda:

La búsqueda de la información se realizó en forma sistemática a través de un metabuscador **Trip Database**.

Las palabras clave utilizadas fueron ***onychomycosis guidelines. diagnosis onychomycosis guidelines***

Se incluyó información del año 1998 al 2011.

Se obtuvieron

20 revisiones sistemáticas

0 guías clínicas

En cuanto al diagnóstico se encontró una revisión sistemática

De las 20 revisiones sistemáticas que se obtuvieron en la búsqueda solo 1 se incluyó.

En la página de **National Guideline Clearinghouse** se empleó como palabra clave en búsqueda detallada: ***onychomycosis guidelines, diagnosis onychomycosis guidelines***

Se obtuvieron 4 resultados, de los cuales 1 eran unas guías de práctica clínica para el manejo de candidiasis, pero se enfocaba a la forma diseminada.

Los tres restantes no tenían relación con el tema.

En cuanto al diagnóstico no se encontró resultado

En **Wiley interscience** se empleó como palabras clave: ***onychomycosis guidelines, diagnosis onychomycosis guidelines***

Se obtuvieron 15 resultados

3 guías de tratamiento y una carta al editor sobre el tratamiento y las 11 restantes no tenían relación con el tema

En cuanto al diagnóstico no se encontró resultado

En PubMed se empleó como palabras clave: ***onychomycosis guidelines, diagnosis onychomycosis guidelines***

Se identificaron 30 artículos de los cuales

2 guía previamente obtenida en la página de Wiley interscience

1 carta al editor previamente obtenida

1 revisión

La evidencia fue seleccionada y revisada por un investigador y un dermatólogo y finalmente las 3 guías a partir de las cuales se realizó el análisis y la adaptación mencionados en la bibliografía.

Se restringió la búsqueda a meta análisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte. En algunos medicamentos que no poseían los diseños metodológicos mencionados, se incluyeron casos y controles y reportes de series de casos.

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos orientados al diagnóstico de onicomicosis
- Estudios clínicos orientados al tratamiento de onicomicosis
- Artículos de libre acceso o disponibles en el portal interNetwork/Hinari World Wide Web. <http://hinari-gw.who.int/>
- Idioma inglés y español

Criterios de exclusión

- Esta guía no incluye a la población infantil ni embarazadas.
- Esta guía no incluye a la población con situaciones especiales como VIH, diabetes o enfermedades concomitantes.

4. Sistema de calificación de las evidencias y recomendaciones.

Las definiciones de los niveles de evidencia científica y grados de recomendación utilizados en esta GPC son las que aparecen en el siguiente artículo:

Roberts D, Taylor W, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 148:402-410

Niveles de evidencia

I.	Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorizado y controlado.
II-i.	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, controlados y no aleatorizados.
II-ii.	Evidencia obtenida de estudios analíticos bien diseñados de cohorte o de casos y controles, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación.
II-iii.	Evidencia obtenida de múltiples series con o sin intervención. Resultados espectaculares de estudios no controlados (tales como la introducción del tratamiento con penicilina en 1940) podrían considerarse con éste nivel de evidencia.
III	Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.
IV	Evidencia insuficiente debido a problemas de metodología (ej. Tamaño de la muestra, duración del seguimiento o problemas de evidencia).

Grado de recomendación

- A. Existe buena evidencia que apoya el uso de éste medicamento o procedimiento.
- B. Existe una regular evidencia que apoya el uso de éste medicamento o procedimiento.
- C. Existe una pobre evidencia que apoya el uso de éste medicamento o procedimiento.
- D. Existe una regular evidencia que rechaza el uso de éste medicamento o procedimiento.
- E. Existe buena evidencia que apoya el rechazo de éste medicamento o procedimiento.

1. Proceso de validación.

a. Validación de la calidad metodológica

El instrumento AGREE es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas. Entendiendo como calidad metodológica a la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y se pueden llevar a la práctica.

Evalúa juicios acerca de los métodos utilizados en el desarrollo de las guías, el contenido de las recomendaciones finales y los factores relacionados con su aceptación.

La mayor parte de los criterios incluidos en el Instrumento AGREE se basan en asunciones teóricas, más que en evidencias empíricas. Han sido elaborados mediante discusiones entre investigadores de varios países que tienen una amplia experiencia y conocimiento sobre guías de práctica clínica.

Estructura y contenido del Instrumento AGREE

AGREE consiste en 23 preguntas clave organizadas en seis áreas. Cada área intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y objetivo (preguntas 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor de la elaboración (8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la

guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costos.

Independencia editorial (22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Documentación

Los evaluadores deberían intentar identificar toda la información relativa al proceso de elaboración de una guía antes de ser evaluada. Esta información puede ser incluida en el mismo documento que las recomendaciones o puede ir resumida en un informe técnico aparte, en publicaciones o en informes de política sanitaria. Recomendamos

que lea la guía y toda la documentación acompañante antes de comenzar la evaluación.

Número de evaluadores requerido

Recomendamos que cada guía sea evaluada por, al menos, dos evaluadores y preferiblemente por cuatro dado que esto aumentará la fiabilidad de la evaluación.

Escala de respuestas

Cada ítem esta graduada mediante una escala de 4 puntos desde el 4 "Muy de acuerdo" hasta el 1 "Muy en desacuerdo", con dos puntos intermedios: 3 "De acuerdo" y 2 "En desacuerdo". La escala mide la intensidad con la que un criterio ha sido cumplido.

Guía del usuario

Hemos proporcionado información adicional. Esta información pretende ayudarle a comprender las cuestiones y conceptos planteados.

Comentarios

Junto a cada ítem hay un recuadro para comentarios. Por favor, use el recuadro para explicar las razones de sus respuestas.

Puntuación de las áreas

Las puntuaciones de las distintas áreas pueden calcularse sumando todos los puntos de los individuales de un área y estandarizando en total, cómo porcentaje sobre la máxima puntuación posible de esa área.

Nota:

Las puntuaciones de las seis áreas son independientes y no deber ser agregadas en una única puntuación de calidad. Aunque las puntuaciones de las áreas pueden ser útiles para comparar guías y para apoyar la decisión sobre si utilizar o recomendar una guía de práctica clínica, no es posible establecer umbrales, para dichas puntuaciones, que identifiquen una guía como "buena" o como "mala".

Evaluación general

Al final del documento se incluye un apartado para realizar una evaluación general. Contiene una serie de opciones “Muy recomendada”, “Recomendada (con condiciones o modificaciones)”, “No recomendada”, y “No se sabe”. La evaluación general requiere que el evaluador haga un juicio sobre la calidad de la guía teniendo en cuenta cada uno de los criterios de evaluación.

b. Validación del contenido clínico

Se consideró necesario crear un instrumento con enfoque clínico como resultado de analizar el alcance del instrumento AGREE en cuanto a su capacidad para identificar omisiones o redundancias específicas, íntimamente relacionadas al aspecto clínico. Éste es un instrumento genérico con enfoque clínico, que se elaboró y validó en apariencia y contenido, por un grupo de médicos con diferentes especialidades y con grado de maestros.

El proceso de elaboración y validación se realizó de noviembre a diciembre de 2007 mediante la técnica formal de consenso de grupo nominal. Dicho método pretende obtener una visión colectiva de expertos sobre un tema a partir de rondas repetidas de preguntas. Los participantes en el proceso son reunidos hasta obtener un acuerdo lo más cercano al 100%. El consenso se obtuvo por un procedimiento de juicios individuales.

Autores

a) María Luisa Peralta Pedrero
Médica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador Asociado A

Antecedentes

La onicomicosis es la principal causa de onicopatía, la cual se presenta en más del 50%, es un padecimiento cosmopolita con una prevalencia aproximada del 2 al 5%, es una micosis que va en aumento en pacientes con inmunosupresión, tales como: Diabéticos y con síndrome de inmunodeficiencia humana entre otros. En México uno de los estudios más grandes reporta una incidencia del 1.3^{i,ii} Un estudio que se realizó con 12,637 pacientes en diferentes ciudades de México en un 48 % se hizo el diagnóstico clínico de onicomicosis, las uñas de los pies fueron las más afectadas con un 88%, uñas de las manos en un 5% y ambas en un 7%.ⁱⁱⁱ

El término onicomicosis se refiere a la enfermedad de la uñas causada por hongos, que pueden pertenecer a cualquiera de los tres siguientes grupos que son responsables de la mayoría de las infecciones en orden de frecuencia: Dermatofitos, levaduras del género *Cándida* y Mohos no dermatofitos

Las onicomicosis pueden tener resultados significativamente negativos en lo emocional y social, ya que se tiene un aspecto antiestético, que denota mala higiene, es una entidad que tiene un gran impacto en los pacientes ocasionando rechazo y aislamiento.

Epidemiología

La onicomicosis es una enfermedad de distribución mundial, no existe predominio de sexo o raza sin embargo los reportes sobre prevalencia varían de un país a otro. En Estados Unidos se determinó una prevalencia de 2%-3%;^{iv} en España se determinó una prevalencia de 2,6% por 10,000 habitantes.^v En el Reino Unido 2,7% sobre 9.000 habitantes^{vi}; en Canadá 6.48%.^{vii}

De las onicopatías un 20%-40% corresponden a onicomicosis y en México de las micosis superficiales el 30% son onicomicosis.^{viii, ix, x, xi xii}

En la actualidad existen estudios para evaluar la prevalencia de la onicomicosis con otro padecimiento concomitante: En un estudio donde se incluyeron 271 pacientes con diabetes mellitus la prevalencia fue de 26%, en Taiwán al estudiar 1245 pacientes con diabetes se encontró una prevalencia de 30.76 %, ^{xiii} en otro estudio realizado en Dinamarca en pacientes con psoriasis la prevalencia fue de 21.5%,^{xiv} en Turquía en 109 pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis la prevalencia de onicomicosis fue de 26.6%^{xv}, y en Brasil en un estudio de 141 pacientes con enfermedad inflamatoria crónica fue de 14.9%.^{xvi}

Padilla y Bengoa en México en el centro dermatológico Ladislao de la pascua en el servicio de micología, procesaron 1197 muestras de uñas de pacientes que tenían alteraciones ungueales en pies y manos, se confirmó el diagnóstico de onicomicosis por estudio micológico en 705 (58.89%) muestras. De éstas 640 (90.78%) tuvieron examen directo positivo, 399 (56.59%) cultivo positivo y 344 (47.3%) el examen directo y cultivo fueron positivos.^{xvii}

En cuanto a la edad se considera que es una enfermedad que tiene una mayor predisposición a mayor edad y es menos frecuente en niños.^{xviii,xix,xx,xxi.}

Dentro de los factores de riesgo para onicomicosis, es mas frecuente en personas que padecen tiña de los pies, en antecedente de familiar con onicomicosis, además de factores externos como el clima, uso de calzado cerrado de material sintético, traumatismos frecuentes, uso de baños públicos entre otros.

Etiología.

Dermatofitos

El término dermatofitosis es usado para describir la infección por dermatofitos del género *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

Los dermatofitos son hongos filamentosos, septados e hialinos, cuyas hifas penetran en el estrato córneo de piel y uñas produciendo proteasas queratinolíticas que les permite invadir estas células.²⁰

Las especies que más a menudo causan onicomicosis son:

- *Trichophyton rubrum*.
- *Trichophyton mentagrophytes*
- *Epidermophyton floccosum*.

Otros patógenos menos frecuentes son: *T. equinum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans* y *M. canis*.^{xxii, xxiii, xxiv, xxv}

El biólogo Samuel Reynoso Rangel realizó un estudio retrospectivo de 10 años, que comprendió de 1980 a 1989, obtenido del archivo del laboratorio de micología del centro dermatológico Pascua. El estudio consto de 364 casos de onicomicosis, de los cuales 205 (56%) fueron del sexo masculino y 159 (44%) al sexo femenino, 259 (71%) casos correspondieron a onicomicosis de los pies y 105 (29%) a onicomicosis de las manos.

Los agentes etiológicos encontrados con mayor frecuencia fueron: *T. rubrum* (83.5%), *T. tonsurans* (4.9%), *T. mentagrophytes* (3.6%), *M. canis* (2.5%) y *E. Floccosum* (1.3%).^{xxvi}

Los dermatofitos son los responsables del 80% de las onicomicosis y el más frecuente es *T rubrum*.²⁶

En el estudio de Padilla y Bengoa los agentes más frecuentes fueron los dermatofitos (66.66%), seguidos por levaduras (31.07%) y en último lugar los mohos (2.25%). De los primeros se aislaron, en orden decreciente: *T. rubrum* (247), *mentagrophytes* (11), *Epidermophyton floccosum* (3), *Trichophyton tonsurans* (1). De las levaduras se aisló en 100 % de los casos, *Candida albicans* (124).

En los 9 (2.25%) casos en los que se confirmó onicomicosis por mohos, los agentes aislados fueron *Scopulariopsis brevicaulis* (3), *Geotrichum* (2), *Acremonium* (1), *Aspergillus* (1), *Penicillium* (1) y *Fusarium* (1)¹⁷

Levaduras

Las levaduras del género *Candida* siguen en frecuencia a los dermatofitos, la mayoría de los autores considera a *Candida* como la segunda causa de onicomicosis, después de los dermatofitos, su frecuencia varía de 2.8 a 44%.

El género femenino es el que se ha visto afectado con mayor frecuencia, ya que son ellas las que generalmente realizan labores del hogar en donde se tiene una exposición frecuente al agua.

La onicomycosis candidiásica se puede originar por diversos factores, como: exceso de humedad en manos y pies, además de traumatismos (manicure y pedicure). Afectan a las uñas de las manos con mayor frecuencia con respecto a las de los pies, penetrando generalmente por el borde proximal de las mismas, puede cursar con o sin perionixis ó paroniquia que se manifiesta por eritema, edema y dolor.

La afección ungueal por *Cándida* también se puede manifestar clínicamente por onicolisis distal, distrofia y cambios en la coloración que va de un verde oscuro, café o negro.

La infección primaria por *Candida* es una afección rara que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, con VIH positivos u otras inmunosupresiones. En éstos pacientes, la onicomycosis subungueal distal y lateral puede estar presenta de manera inicial, la cual puede progresar a una onicomycosis distrófica total. En la candidiasis mucocutánea crónica, la uña y los tejidos circundantes pueden estar involucrados.^{xxvii,xxviii, xxix}

La especie más frecuentemente aislada es *Candida albicans*, se encuentra en el 80% de las infecciones causadas por *Candida*, la cual forma parte de la microbiota normal del tracto digestivo y no se encuentra habitualmente colonizando la piel.^{xxx}

Candida parapsilosis ha sido reconocida como causante de onicomycosis. *Candida parapsilosis* es una causa frecuente de onicomycosis en Israel. (39.5% en uñas de los pies y 36.7 % en uñas de las manos).^{xxxi} En un estudio prospectivo de levaduras causante de onicomycosis que se realizó en cuatro centros de atención dermatológica en México desde el 2004 hasta el 2007 se observó que los agentes causales más frecuentes fueron *C. parapsilosis* (31.9%) y *C. albicans* (22.4%).^{xxxii}

En un estudio multicéntrico *C. albicans* y *C. parapsilosis* fueron encontrados casi en la misma cantidad de casos.^{xxxiii}

Se han descrito otras especies de levaduras causantes de onicomycosis como *Candida ciferii*, *Candida sake*, *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida tropicalis* y *Candida zeylanoides*.^{xxxiv}

Se encuentra en controversia la onicomycosis causada por la levadura de *Malassezia*, ya que se puede encontrarse como microbiota transitoria o en estado de portador en uñas sin que exista un cuadro clínico de onicomycosis; como en los casos reportados por Arenas e Isa Isa en Santo Domingo, República Dominicana, donde estudiaron 89 pacientes con diagnóstico de pitiriasis versicolor y encontraron *Malassezia* en las uñas de 4 pacientes.^{xxxv}

En un estudio se presentan los hallazgos en 50 casos de onicomycosis por *Malassezia* spp; que fueron recolectados en un período de nueve años en dos laboratorios.^{xxxvi}

Mohos no dermatofitos

Los mohos no dermatofitos habitan en el suelo y en plantas en descomposición. Ellos han sido considerados tradicionalmente como patógenos infrecuentes en onicomicosis. La prevalencia de mohos no dermatofitos como causantes de onicomicosis varía de un 1.45% y 17.60%.^{xxxvii}

La variación en la incidencia suele deberse a diferencias geográficas en la distribución de los mohos no dermatofitos.³⁷

La proporción de individuos con onicomicosis causadas por mohos no dermatofitos esta aumentada en pacientes mayores (> de 60 años).^{xxxviii}

Los mohos no dermatofitos como *Scopulariopsis*, *Fusarium* y *Aspergillus* pueden causar onicomicosis.^{xxxix} Las especies de *Alternaria* y *Paecilomyces* pueden causar onicomicosis, aunque, éstos se encuentran con baja frecuencia.^{xl}

Especies de Scopulariopsis

Scopulariopsis es un mohos no dermatofito encontrado en el suelo y en materia orgánica muerta, crece en superficies ricas en proteínas. Algunas especies (*S. brevicaulis*, *S. brumptii*, *S. candida*, *S. carbonaria* y *S. Koningii*) son capaces de digerir α -queratinas.^{xli}

Algunos organismos, especialmente *S. brevicaulis*, ha sido asociado con onicomicosis, de forma ocasional como agente primario, pero con más frecuencia como patógeno secundario, seguido de dermatofitos o trauma.^{xlii}

La onicomicosis producida por *Scopulariopsis* afecta a las uñas de los pies, de manera particular a las uñas grandes de los pies.⁴² La parasitación empieza por lo general del borde libre o lateral de las uñas y con menos frecuencia en el borde proximal.⁴² La uña puede tomar un color blanco, gris o amarillo, a veces amarillo-naranja y de forma ocasional de color verde. Entre las especies reportadas en humanos se encuentran: *S. brevicaulis*, *S. candida*, *S. Brumptii*, *S. Acremonium*, *S. fusca*, *S. Asperula* y *S. Konigii*. La onicomicosis causada por *S. brevicaulis* es diagnosticado de de manera frecuente en pacientes mayores de 60 años, con frecuencia equitativa en hombres y mujeres.^{xliii} *Scopulariopsis brevicaulis* es el moho no dermatofito que se encuentra con mayor frecuencia.

En Barcelona López y Torres han reportado en diferentes estudios el aislamiento de mohos no dermatofitos en las uñas de los pies, éste varía entre 2 a 12 % con una prevalencia del 7.6%, siendo *Scopulariopsis brevicaulis*, la especie más frecuente, *Aspergillus versicolor* se ha encontrado en un 2.5% como agente etiológico de onicomicosis.

Un estudio colombiano reportó 310 casos de onicomicosis causados por mohos no dermatofitos, las especies que se encontraron con mayor frecuencia fueron *Fusarium* (50%), *Penicillium* y *Scopulariopsis* (35%).

En México Arenas ha reportado una incidencia de 2 al 4% en onicomicosis por mohos no dermatofitos y en su experiencia *Acremonium* spp y *Scopulariopsis* son los hongos que se encuentran en la mayor parte de los pacientes geriátricos.

En México Padilla y Bengoa reportaron una incidencia por mohos no dermatofitos de 2.25%, los agentes que se hallaron en la mayoría de los casos fueron *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium* spp.

En un estudio realizado por Bonifaz y colaboradores en un periodo de 14 años en la ciudad de México se encontró que el 1.49% de las onicomycosis eran causadas por mohos no dermatofitos, los agentes aislados fueron *S brevicaulis* en 43.5%, *A niger* en 16.6%, *A terreus* en 10.2%, *A. fumigatus* en 6.5%, *A flavus* en 1.2% y otros en menos del 1% de los casos.

Cultivo y microscopia.

Las especies de *Scopulariopsis* crecen de forma rápida y producen estructuras conidiales en 7 días en medios de agar dextrosa Sabouraud a temperatura ambiente.⁴²

Al comienzo la superficie de la colonia es blanca, aterciopelada, rugosa, pero pronto toma un color café claro o café (*S. brevicaulis*) y especies estrechamente relacionadas y gris oscuro en especies “*Scopulariopsis* negras”, tales como *S. Brumptii*.⁴²

En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) las hifas son hialinas, y en ocasiones pueden ser de color café claro, ramificadas, septadas, de anchura variable, con algunos aneloconidios.

Especies *Scytalidium dimidiatum*

Scytalidium dimidiatum es un moho queratolítico que está ampliamente distribuido en regiones tropicales y subtropicales del mundo y en zonas occidentales con clima tipo mediterráneo de los Estados Unidos.^{xliv} También puede ser endémico en la región sur de los Estados Unidos^{xlv}.

Una especie patógena estrechamente relacionada es *S. hyalinum* que se presenta de manera menos frecuente en áreas tropicales o subtropicales.

Las infecciones por *S. hyalinum* y *S. dimidiatum* tienden a ser crónicas, pueden producir tiña de los pies, tiña de la mano y onicomycosis.^{xlvi} Las infecciones causadas por éstos organismos se parecen clínicamente a las producidas por dermatofitos. La variedad clínica de onicomycosis causada por especies de *Scytalidium* es la onicomycosis subungueal distal y lateral OSDL.

Las características clínicas de onicomycosis producidas por *S. dimidiatum* son onicolisis, paroniquia, líneas transversales proximales.^{xlvii}

Cultivo y microscopia.

S dimidiatum y *S hyalinum* crecen adecuadamente en medios de crecimiento estándar, los cuales proporcionan una fuente de carbono y de nitrógeno orgánico (Sabouraud dextrosa). Las colonias crecen de forma rápida o lenta de acuerdo a la variante involucrada. *S. dimidiatum* presenta inicialmente una superficie pálida, la cual se oscurece de manera rápida para adoptar un color gris olivo ó gris oxford. En las variantes de rápido crecimiento, el micelio aéreo se diferencia en 7 días en cadenas de artroconidios que pueden ser uno o dos, unicelulares y que varían de tamaño y de grado de pigmentación. En las variantes de crecimiento lento los artroconidios son de forma similar, pero se requieren de 5 semanas para el cultivo. Los artroconidios de *S. hyalinum* se forman en 14 días y son hialinos. Las colonias de *S. hyalinum* son blanquecinas, pulverulentas en la superficie y amarillas pálidas en el reverso.

Las infecciones por *Scytalidium* las hifas tienen las siguientes características: de anchura irregular, forma sinuosa, de apariencia de doble contorno. Las hifas de *S. dimidiatum* son hialinas y de paredes rugosas.⁴²

Especies de *Fusarium*

Las especies de *Fusarium* se encuentran ampliamente distribuidas en el suelo, regiones subterráneas, residuos de plantas y otros sustratos orgánicos. Se encuentran generalmente en regiones tropicales y son patógenos conocidos de plantas, animales y humanos. El género incluye más de 60 especies, 10 de las cuales son agentes patógenos para el ser humano. *F. oxysporum*, *F. verticillioides* (*F. moniliforme*), y *F. solani* son aisladas con mayor frecuencia.

Las onicomicosis causadas por especies de *Fusarium*, en particular *F. oxysporum*, produce cuadros clínicos que incluyen onicomicosis blanca superficial (OBS), onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL) y onicomicosis subungueal proximal (OSP).

Aunque la onicomicosis subungueal proximal no es frecuente, Baran encontró que la asociación de onicomicosis subungueal proximal con paroniquia aguda en un individuo inmunocompetente, es una manifestación de parasitación por *Fusarium*. Las uñas de los primeros ortijos están casi siempre afectados, las de las manos es muy raro que se afecten. *Fusarium oxysporum* invade la queratina de la lamina ungueal.⁴⁸ La onicomicosis causada por especies de *Fusarium* es por lo general localizada en individuos inmunocompetentes, aunque en pacientes neutropénicos, ésta puede actuar como una fuente de diseminación sistémica.^{xlvi, xlvii, xlviii, xlix.}

Cultivo y microscopia

Las colonias de especies causantes de infección en humanos son de rápido crecimiento, de color blanco o violeta pálido, menos frecuente de color naranja sobre la superficie, el reverso de las colonias puede ser de color púrpura, café, rojo, naranja, y muy raro de color carmín en agar papa dextrosa. Muchos presentan macroconidios multicelulares en 7 a 14 días en agar papa dextrosa. Microscópicamente se reproduce por microconidios y abundantes macroconidios fusiformes, que varían en forma y número dependiendo de la especie aislada.





Especies de *Aspergillus*

Las onicomicosis causadas por *Aspergillus* se observa en pacientes mayores de 60 años y en uñas de los primeros orjejos.

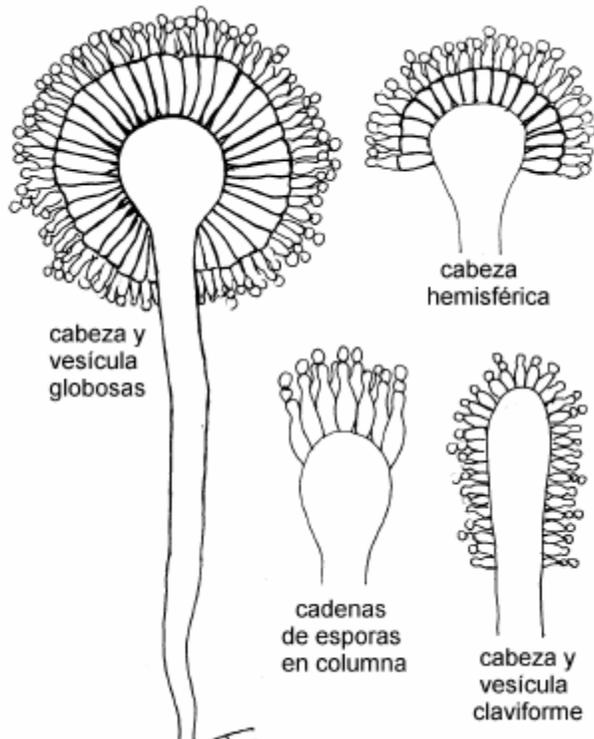
Se ha documentado a las especies de *Aspergillus* como agente primario de onicomicosis, la onicomicosis blanca superficial es el patrón clínico que con mayor frecuencia se observa.

Cuando la onicomicosis subungueal proximal está asociado con perionixis y pigmentación negra, se debe de considerar la parasitación por *Aspergillus niger* (*conidios que invaden la queratina*). Cuando la lamina ungueal presenta una coloración verdosa hay que considerar la posibilidad de infestación por otras especies de *Aspergillus* tales como *nidulans* y *glaucus*. En ocasiones puede acompañar a éstas alteraciones pigmentarias secreción purulenta del pliegue proximal.¹

Las especies de *Aspergillus* cuando colonizan uñas distróficas son considerados como oportunistas porque invaden la queratina previamente alterada por causas diversas como traumatismos y cirugías entre otras.

Cultivo y microscopia

Aspergillus Niger. Crece en medios de cultivo ordinarios como Sabouraud y papa dextrosa agar (PDA) a 28°C. Las colonias se desarrollan con rapidez, transformándose en colonias planas, granulosas negras; al reverso no presentan pigmento. Al microscopio se observan hifas tabicadas de 2-4 µm de diámetro, las hifas reproductivas son más anchas de 4 a 8 µm de diámetro: están compuestas por conidióforos cenocíticos largos (100 a 200 µm), vesículas redondas (10 a 25 µm de diámetro), de donde nacen dos series de fiálides en un ángulo de casi 360° las primeras fiálides son más grandes (8-10 µm) que los segundas (5-7 µm), de éstas nacen microconidios redondos o elípticos de 2 a 3 µm.



Aspergillus

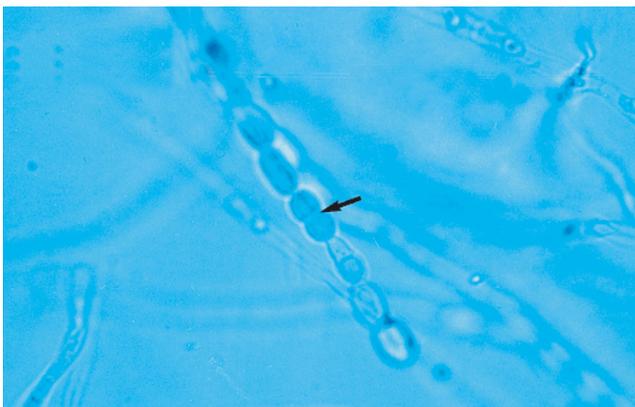
Onychocola Canadensis

Onychocola canadensis es un patógeno infrecuente, ha sido identificado en Canadá, Nueva Zelanda, Inglaterra y Francia. Singler describió éste moho no dermatofito en tres pacientes con afección crónica de uñas grandes del pie. *O. canadensis* afecta principalmente a jardineros, lo que sugiere que proviene del suelo. Se ha reportado más en mujeres y en personas de edad avanzada.^{li}

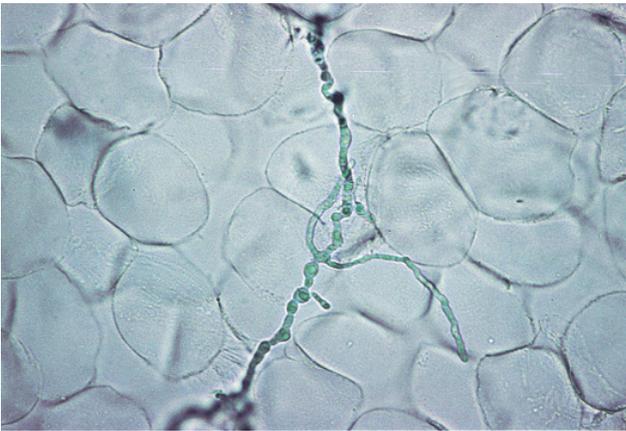
El patrón clínico de *O. canadensis* es la onicomiosis subungueal distal y lateral. *O. canadensis* puede causar onicomiosis blanca superficial. La uña parasitada se torna blanquecina o amarillenta, con hiperqueratosis.^{lii}

Cultivo y microscopia

Onychocola canadensis crece lentamente en el cultivo. La textura de la superficie es aterciopelada, de color amarillo, también puede ser de color café claro, con su reverso café grisáceo. Los arthroconidios se encuentran después de 14 a 21 días, son elipsoidales con tendencia a ser esféricos, habitualmente unicelulares, se encuentran en cadenas verticales que no se fragmentan fácilmente en conidios por separado.⁵²



Artroconidias formando cadenas.



Presencia de filamentos de 2-5 μm

Los mohos no dermatofitos como *Scropulariopsis*, *Fusarium* y *Scytilidium* son patógenos primarios, para reconocer los contaminantes e interpretar su valor es necesario recurrir al estudio micológico, que al microscopio puede revelar filamentos hialinos o pigmentados, tabicados y ramificados, para un observador experimentado en ocasiones llama la atención el mayor diámetro del micelio de los mohos, y para confirmar el diagnóstico es necesario realizar un cultivo, para recuperar los hongos oportunistas es fundamental el uso de un medio no selectivo como el agar Sabouraud y Sabouraud con cloranfenicol ya que la actidiona que contiene el Mycoceol puede inhibir el crecimiento de algunos mohos.

Cuando se aísla un moho debe seguir los siguientes postulados para que se considere patógeno:

Aislamiento a partir de lesiones compatibles con onicomycosis, micelio grueso y tabicado del examen directo, y proliferación de colonias del mismo hongo en distintos puntos de siembra, obtención del mismo agente en cultivos sucesivos, distanciados en el tiempo, deben ser realizados 3 estudios, los cuales deber ser positivos.¹⁷

Cuadro clínico

En 1972, Nardo Zaias elaboró una clasificación de las características clínicas de onicomycosis, que proporcionan una herramienta útil para describir y agrupar los patrones comunes de onicomycosis. La base para ésta clasificación y las siguientes fue el patrón de afección ungueal por el modo y el sitio de la invasión en lugar del agente etiológico.

Clasificación de Nardo Zaias (1972)

Onicomycosis subungueal distal

Onicomycosis blanca superficial

Onicomycosis subungueal proximal

Onicomycosis por *Candida*.^{liii}

En el año de 1998 Robert Baran, Hay y Antonella Tosti ampliaron la clasificación propuesta por Zaias y publicaron la siguiente clasificación de onicomycosis que está constituida por 5 variantes.

Clasificación de onicomycosis

Variantes clínicas:

Onicomycosis subungueal distal y lateral (OSDL)

Onicomycosis blanca superficial (OBS)

Onicomycosis subungueal proximal (OPS)

Onicomycosis endonix

Onicomycosis distrófica total (OT)^{liv}

Onicomycosis subungueal distal y lateral (OSDL)

Es la variedad clínica más frecuente causada por dermatofitos, *T. rubrum* es el agente causal que se encuentra en la mayor parte de los casos, el hongo penetra por el hioniquio y en el borde distal y lateral de la lámina ungueal, extendiéndose de forma progresiva hacia el borde proximal.

*Ésta variedad clínica también puede ser producida por levaduras del genero *Candida* y por mohos como *Scytalidium sp.*, *Fusarium sp.*, *Cephalosporium sp.*, *Aspergillus sp.* y sobre todo *Scopulariopsis*.⁵⁴*

Inicia con una mancha blanquecino-amarillenta que se extiende hacia la base, se produce onicolisis, hiperqueratosis subungueal y en consecuencia engrosamiento de la lámina, que puede terminar invadiéndola en su totalidad (ODT).

	<p>Onicomycosis subungueal distal y lateral por <i>T. rubrum</i>.</p>
	<p>Onicomycosis subungueal distal y lateral por <i>Scytalidium dimidiatum</i>.</p>

Onicomycosis blanca superficial (OBS)

Hay invasión en cualquier parte superficial de la lámina ungueal. *T. mentagrophytes*, variedad *interdigitale* es el agente causal más frecuente.

T. rubrum puede ser el agente responsable en pacientes inmunosuprimidos, por lo que se considera un marcador de inmunodeficiencia; particularmente en pacientes con SIDA, aunque también se presenta en pacientes inmunocompetentes e incluso en niños.

Algunos mohos no dermatofitos como *Aspergillus sp*, *Acremonium potronii* y *Fusarium sp*. pueden causar ésta variedad de onicomycosis.

Se caracteriza clínicamente por manchas blanquecinas que tienden a confluir y en ocasiones pueden cubrir toda la lámina.

		<p>Onicomycosis blanca superficial (OBS) por <i>T. mentagrophytes</i>, variedad <i>interdigitale</i>.</p>
		<p>Onicomycosis blanca superficial (OBS) por <i>T. rubrum</i> en paciente con VIH.</p>

Onicomycosis Subungueal Proximal (OSP)

Es un tipo clínico poco frecuente. Afecta por igual a uñas de manos y pies, es causada generalmente por *levaduras del género candida*. Se produce cuando los hongos penetran por el pliegue proximal en el área del hiponiquio invadiendo la lámina ungueal y migrando distalmente, comprometiendo la matriz ungueal.

Clínicamente se manifiesta por hiperqueratosis subungueal, onicolisis proximal, leuconiquia y destrucción de la lámina ungueal en el sector proximal.

Se puede presentar con paroniquia (perionixis). La coloración puede variar de blanco, verde oscuro a negro. Asociada o no a inmunodepresión. Puede originarse por mohos tales como: *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cephalosporium sp.* y *Scopulariopsis brevicaulis*.

Es de destacar que la OSP es la variedad clínica menos frecuente en población general, cuando es por *T. rubrum* puede presentarse en pacientes por inmunodeficiencia, particularmente en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).^{54, 56, lvii.}



Onicomycosis subungueal proximal (OSP) por *Trichophyton rubrum*.

Onicomycosis endonix

Esta forma involucra parte media y distal de la uña con invasión superficial y ventral de la lámina ungueal sin comprometer el lecho.

Produce un patrón laminar, ocasionado por *T. soudanense* y *T. violaceum*.^{54, 56.}



Onicomycosis endonix
por *T. soudanense*

Onicomycosis distrófica total

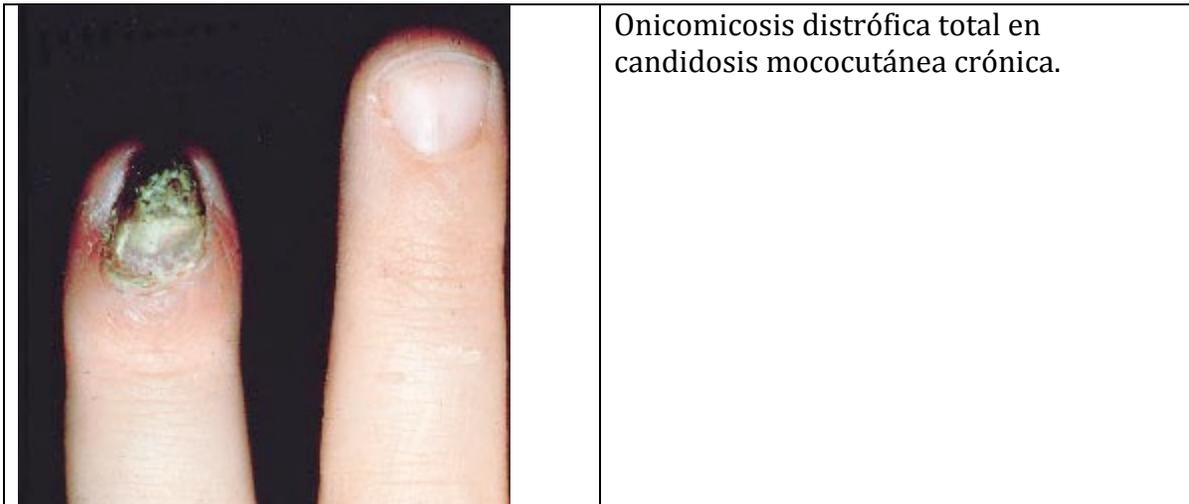
Tiene dos formas:

Secundaria.

Es el estadio final al que puede llegar todas las formas clínicas con afección del 100% de la uña, independientemente del sitio de ingreso del hongo a ésta. El cuadro clínico muestra una uña opaca, con paquioniquia, estriaciones, amarillenta, blanquecina o grisácea, se rompe con facilidad.^{54, 56.}

Primaria.

Se presenta en las candidosis mucocutáneas crónicas; afecta 100% de la uña en forma inicial.^{54, 56.}



	<p>Onicomycosis distrófica total por <i>T. rubrum</i>.</p>
---	--

Onicomycosis candidósica,

Se divide en 4 tipos:

- a) *Paroniquia crónica con distrofia ungueal.*
- b) *Infección Distal de la uña.*
- c) *Candidiasis mucocutánea crónica.*
- d) *Candidiasis secundaria.*

a. *Paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria:* es frecuente en personas que continuamente tienen las manos en constante humedad; se afecta el hiponiquio, que pierde sus propiedades de barrera, facilitando la entrada de microorganismos en el espacio subcuticular.

b. *Infección distal de la uña:* es poco frecuente, se afectan las uñas de las manos y se caracteriza clínicamente por onicolisis e hiperqueratosis subungueal.

c. *Candidiasis mucocutánea crónica:* Se presenta en pacientes con deterioro inmunitario, con compromiso de mucosas. Se afecta el 100% de la uña en forma primaria.

d. *Candidiasis secundaria:* Este tipo generalmente se presenta en pacientes con enfermedades preexistentes, como la psoriasis con compromiso ungueal.

DIAGNOSTICO

El examen directo es una técnica rápida, sencilla y barata para examinar muestras ungueales. Es una técnica limitada, ya que no proporciona una identificación específica de los hongos.

Condiciones ideales para toma de muestra

No estar bajo tratamiento antimicótico

En caso de estar bajo tratamiento tópico, éste debe ser suspendido al menos 2 semanas, e idealmente 4 semanas previas a la toma de muestra.

Para tomar la muestra en el paciente que se encuentra tomando tratamiento por vía oral se debe tener un período de lavado mínimo de 4 semanas. ^{G1G3}

Para la toma de muestra utilizar hojas de bisturí o cureta.

La muestra debe ser abundante.

En la OSDL la muestra debe ser tomada de la parte subungueal, lo más cercano al lecho.

En la OBS la muestra se debe de obtener de la superficie de la uña.

Al realizar el examen directo de las escamas ungueales

La muestra se coloca sobre un portaobjetos, la cual se le añade KOH al 20 o 30%, se usa a ésta concentración para disolver la queratina a fin de observar con mayor nitidez las estructuras fúngicas, posteriormente se le coloca un cubreobjetos y por último se flamea.

El examen directo tiene la ventaja de permitir la confirmación del diagnóstico desde la primera visita médica. Sin embargo, la identificación de hifas en algunos casos no confirma su papel como causantes de la onicopatía ya que pueden encontrarse como microbiota transitoria en onicodistrofias.

Cultivo

Cuando el índice de sospecha es elevado, se deben de cultivar todas las muestras, aún cuando la preparación con KOH haya resultado negativa. El cultivo es el método que permite confirmar el diagnóstico e identificar el agente causal, aunque se calcula que sólo un 40 a 60% de las onicomiosis dan cultivos positivos. Los cultivos falsos negativos se obtienen por una muestra insuficiente.

Los medios de cultivo que se emplean son: Sabouraud simple al 2%, Sabouraud adicionado de cicloheximida (Mycosel) o cloranfenicol; medio líquido de Sabouraud, medio de conservación, medio papa-zanahoria, corn-meal, medio de Borelli, y medio de prueba para dermatofitos DTM entre otros.

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

La confirmación de la parasitación por medios de cultivos positivos demuestra la viabilidad del hongo, su potencial patogénico, y permite diferenciar el género y especie involucrado a través de las características macroscópicas, microscópicas y bioquímicas del microorganismo.

El éxito del diagnóstico depende de la cantidad y calidad de la muestra recogida, de la experiencia del observador en la visualización microscópica y la diferenciación entre hongos que están ejerciendo una acción patógena, contaminantes de los medios de cultivo y de los que se pueden encontrar como microbiota transitoria.²¹

Cuando exista duda diagnóstica es necesario realizar un nuevo estudio micológico y en caso de sospecha de onicomycosis por mohos no dermatofitos, estudio seriado por lo menos en tres ocasiones. En casos especiales toma de biopsia con tinción de PAS para confirmar o descartar el diagnóstico.

Estudio Histológico

El examen histológico de la lámina, el lecho ungueal y la matriz, no solo demuestra los elementos fúngicos, sino que revela profundidad de la infección. La biopsia, en las formas profundas, muestra los hongos en el hiponiquio e incluso en el lecho ungueal; esta localización indica patogenicidad.

El estudio histológico está indicado únicamente en casos de sospecha clínica de onicomycosis con cultivos repetitivamente negativos y cuando se demuestre una infección mixta de hongos con el fin de establecer el verdadero papel patogénico de cada hongo.

La biopsia de la uña debe tomarse por personal capacitado, con técnica quirúrgica adecuada, se debe de realizar un corte longitudinal desde la matriz al borde libre, ya que de lo contrario se puede dañar la matriz ungueal de forma permanente y de forma secundaria producirse una onicodistrofia.

Además, el estudio histológico permite establecer el diagnóstico de otras dermatosis que estén causando distrofia ungueal, tales como la psoriasis y el liquen plano, o la asociación de éstas con onicomycosis.

El examen histológico no nos va a permitir identificar los hongos, pero la morfología de las esporas e hifas puede orientar hacia la especie infectante. Los dermatofitos se caracterizan por presentar una estructura regular de las hifas, septadas, algunas

ramificadas, que presentan una coloración uniforme con la tinción de PAS, y que tienden a disponerse paralelamente a la superficie ungueal. En ocasiones, es posible observar artrosporas. Las levaduras se observan como pequeñas colecciones de células localizadas en la superficie o en las anfractuosidades de la lámina ungueal, lo que indica colonización o como pseudofilamentos localizados en la lámina, lo cual es diagnóstico de infección.

Histológicamente se ha comprobado que las levaduras pueden invadir la lámina ungueal no alterada, hallazgo que confirma la posibilidad de onicomycosis primaria por *Cándida*. Los mohos no dermatofitos muestran una morfología muy variada. Por ejemplo *Aspergillus* presenta múltiples ramificaciones, mientras que *Scytalidium* se caracteriza por hifas sinuosas de anchura variable.²¹

En la actualidad existen otros métodos diagnósticos, tinciones especiales como PAS y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pero son métodos que no se realizan de rutina por su costo y se utilizan en investigación básica.^{G1,G2}

Las técnicas de genética molecular representan una reciente propuesta para el diagnóstico de hongos. Los fragmentos de restricción de longitud polimórfica identificados en el ADN ribosomal (rDNA) son utilizados para diferenciar las cadenas moleculares de los hongos. Éste nuevo método es de utilidad para determinar si la onicomycosis recurrente es producida por el mismo agente, lo cual indica falla de respuesta al tratamiento o es debida a un hongo diferente. Éste método también puede ser útil en la identificación de cepas resistentes, así como de proporcionar datos sobre epidemiología, epidemiología y genética de los hongos.^{lviii}

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial de la onicomycosis incluye varias patologías, algunos diagnósticos diferenciales son:

Inflamatoria
Psoriasis ungueal
Liquen plano
Liquen estriado
Uñas peládicas
Pitiriasis rubra pilaris
Dermatitis por contacto crónica
Dermatitis atópica

Infeciosas
Verrugas Vulgares
Infecciones bacterianas que pueden ocasionar perionixis

Secundarismo sifilítico.

Onicodistrofia traumática

Traumatismos diversos

Onicogrifosis

Exostosis subungueal

Onicocriptosis

Onicodistrofia del quinto
ortejo.

Enfermedades sistémicas

Amiloidosis

Diabetes

Enfermedades tiroideas

Pénfigo

Porfiria

Enfermedad pulmonar
obstructiva crónica

Colagenopatías

Lupus eritematoso
sistémico

Artritis reumatoide

Esclerodermia

Deficiencias nutricionales

Pelagra

Deficiencia de vitamina A

Vitamina C

Vitamina B12

Deficiencia de zinc y selenio

Farmacodermia

Tetraciclina

Retinoides

Antriretrovirales

Citostáticos (detiene el
crecimiento de la uña)

Genodermatosis

Paquioniquia congénita

Enfermedad de Darier

Epidermolisis bulosa.

Tumores ungueales
Exostosis subungueal
Onomatricoma
Tumor glómico
Quiste mixoide
Carcinoma epidermoide
Enfermedad de bowen
Fibroma digital
Fibroqueratoma

Síndromes paraneoplásicos como el síndrome de bazex.^{lix}.

Tratamiento

Las onicomycosis son las micosis superficiales más difíciles de tratar, a pesar del avance en los últimos años en el desarrollo de los fármacos antifúngicos. Para establecer un esquema terapéutico exitoso, es necesario tomar en cuenta no solamente el medicamento que se va a administrar, facilidad de uso, duración del tratamiento, interacciones medicamentosas, costos y posibles eventos adversos; sino que además, factores del paciente como la edad, enfermedades concomitantes, estado de inmunocompetencia, la variedad clínica, etología de onicomycosis y velocidad de crecimiento de las uñas.

El crecimiento ungueal puede estar modificado por diferentes factores, aquellos que aceleran su crecimiento como la juventud, la estación del año (verano), y el crecimiento durante el día es mayor, los factores que disminuyen su crecimiento son la senectud, invierno y la noche.

Algunas enfermedades tales como: psoriasis, hipertiroidismo y pitiriasis rubra pilaris pueden favorecer el crecimiento ungueal. Las enfermedades que disminuyen el crecimiento son nefropatía crónica, fiebre, desnutrición y denervación.

Las uñas de las manos crecen 2 a 3 mm por mes y las uñas de los pies 1 mm por mes, es importante tomar en cuenta que las uñas presentan una velocidad de crecimiento independiente. Por lo tanto al administrar el tratamiento antifúngico, la respuesta es diferente en cada una de ellas. La respuesta al tratamiento es más rápida en las uñas de las manos con respecto a las de los pies.

Los principios generales del tratamiento son comunes e incluyen, eliminar o mejorar los factores predisponentes, remover la queratina infectada y utilizar racionalmente los antifúngicos.^{lx}

La eliminación de la queratina infectada favorece la acción de los tratamientos tópicos y orales.

La avulsión puede ser mecánica (cortando o limando las uñas), química y quirúrgica. En la práctica, la avulsión química con yoduro de potasio al 50%, ácido salicílico al 30% o urea al 40%, resulta eficaz. La extracción de la uña (exéresis) no es método más recomendable de primera instancia, ya que si no se realiza por manos expertas se genera daño irreversible de la matriz ungueal que da como resultado una onicodistrofia.

Si sólo se realizara la exéresis de la uña, ésta volvería a salir parasitada, ya que el hongo persiste en el lecho y matriz ungueal.

La eficacia de los tratamientos tópicos es considerablemente menor que la que proporciona la vía oral. El tratamiento con éstas sustancias requiere de largos periodos de aplicación, ya que penetran con dificultad la queratina de las uñas.

Tratamiento Tópico.

Tratamiento tópico se recomienda su uso en casos como:
Alteraciones distales de menos del 50% de la lamina que no comprometan la matriz y cuando están involucradas de 1 a 3 uñas.
En la variedad clínica de onicomiosis blanca superficial, dado que los hongos se localizan de manera superficial en la lámina.
Niños menores de 4 años de edad.
Pacientes de la tercera edad con polifarmacia.
Pacientes con gastritis erosiva, úlcera duodenal, quienes puedan presentar intolerancia a la vía oral.
Pacientes con hepatopatías
Como terapia concomitante con la sistémica.
Como profiláctico (lacas)
Pacientes que no acepten o que no puedan recibir un tratamiento sistémico.⁶⁰

Las lacas antimicóticas incluyen amorolfina 5% (loceryl), tioconazol 28% (no disponible en México) y ciclopirox 8% (loprox, funamix). Estos medicamentos tópicos tienen evidencia sobre su efectividad basada en escasos ensayos clínicos. La laca de amorolfina 5% se utiliza 2 veces por semana durante 6 meses y presenta una tasa de curación micológica que va del 38 al 54%; el tioconazol al 28% se utiliza 2 veces al día por un periodo de 6 a 12 meses, presentando una tasa de curación micológica que varía del 20 al 70%. La laca de ciclopirox al 8% con aplicación diaria por 48 semanas se asocia a respuestas del 28 al 36%, este medicamento también se ha utilizado 3 veces por semana.

Ventajas.

El riesgo de eventos adversos sistémicos es mínimo con los tratamientos tópicos en comparación con los tratamientos administrados por vía oral. Los eventos adversos de los tratamientos tópicos quedan confinados al sitio de aplicación.

Eficacia.

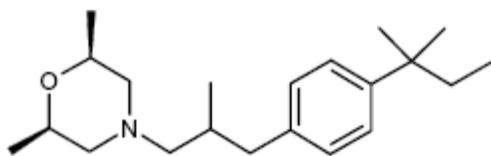
Además de su espectro, la eficacia de todo medicamento tópico depende de su capacidad de penetrar la lámina ungueal de forma eficiente y de su persistencia en la uña en adecuadas concentraciones por un tiempo prolongado.

Penetración.

La queratina ungueal es dura, compacta y relativamente impermeable, por lo que el medicamento tópico ideal debería tener la capacidad de penetrar la uña en altas concentraciones.

Amorolfina en laca 5%

Nombre comercial. Loceryl laca.



Amorolfine

La laca de amorolfina contiene 4 ingredientes principales:

- 1.- Amorolfina al 5% (principio activo).
- 2.- Copolímero de ácido metacrílico.
- 3.- Un pastificante (triacetina).
- 4.- Solvente (etanol, acetato de etilo).^{lxi}

Mecanismo de Acción: Amorolfina interfiere en la síntesis de ergosterol e inhibe el crecimiento del hongo. Su actividad fungicida se debe a su doble acción sobre la síntesis del ergosterol por inhibición de dos enzimas, la delta-4-reductasa y la delta-7,8-isomerasa, que da como resultado una disminución del ergosterol.

Espectro: Amplio. Se ha demostrado su actividad antifúngica contra dermatofitos, levaduras del género *Candida*, y Mohos no dermatofitos, suele tener menos efectividad contra *Aspergillus* y *Fusarium*.^{61, lxii}

La amorolfina en laca puede penetrar la capa de queratina y alcanzar el lecho ungueal superando las concentraciones mínimas fungicidas para la mayoría de los hongos causantes de onicomicosis.^{lxiii}

La concentración de amorolfina en la uña supera la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la mayoría de los hongos dentro de las 24 hrs de su aplicación.^{lxiv}

La CMI de amorolfina es de (0.236µg/ml) para *T. rubrum*, además tiene una concentración fungicida mínima (CFM) de 0.489µg/ml.

Un mayor número de hongos son sensibles a concentraciones más bajas de amorolfina que de otras lacas.⁶⁴

Persistencia.

Después de alcanzar la zona subungueal, la amorolfina sigue presentando una concentración de (15.4µg/ml) que es mayor que la necesaria para eliminar a *T. rubrum* (0.236µg/ml) o *Candida albicans* (0.75µg/ml) por lo menos dos semanas después de suspender el tratamiento.

Se han realizado estudios donde se utiliza un colorante que muestra que la amorolfina persiste por más tiempo en la lamina ungueal que el tioconazol y el ciclopirox, realizando un “efecto de reserva”.

Por lo tanto, a pesar de la naturaleza de la lamina ungueal, la amorolfina tópica alcanza de manera efectiva al lecho ungueal y permanece ahí por varias semanas. Esto es relevante en casos donde el paciente no sigue de manera adecuada con el tratamiento, ya que la amorolfina permanecerá en la uña, incluso si el paciente se olvida de aplicar el tratamiento una a dos veces.

Tasa de Curación.

Las tasas de curación son más altas con la amorolfina comparado con el ciclopirox.

En estudios aleatorizados comparando la aplicación una vez a la semana contra dos veces a la semana, las tasas de curación fueron más altas con la aplicación de dos veces por semana.^{lxv, lxvi}

Dosis

Aplicación de 1 a 2 veces por semana.

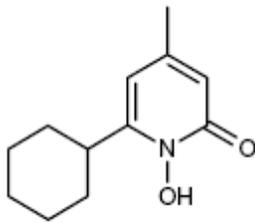
Los eventos adversos reportados con el tratamiento con amorolfina son similares a los producidos con el tratamiento con ciclopirox, entre éstos incluyen ardor, prurito, eritema y dolor en el sitio de aplicación.

La cromoniquia es vista de manera ocasional, posiblemente ocasionado por la decoloración oxidativa del polímero del vehículo en laca.^{lxvii}

Ciclopirox laca 8%

Nombre comercial. Loprox laca, funamix laca.

Ciclopirox es un derivado hidroxipiridona, formado de la sal de etanolamina de 6-ciclohexilo-1-hidroxi-4- metil-2 (1H)-piridona.



Ciclopirox

Estructura química del ciclopirox

Ciclopirox en laca es el único tratamiento tópico en la actualidad aprobado para onicomicosis por la FDA en los Estados Unidos.^{lxviii}

En contraste con la mayoría de los antifúngicos, ciclopirox no interfiere con la biosíntesis de esterol. Actúa como un agente quelante de hierro y afecta a las enzimas mitocondriales dependientes de hierro. Ciclopirox también deteriora los mecanismos de transporte en la célula fúngica, células en crecimiento, con lo cual se reduce la síntesis de macromoléculas como proteínas y ácidos nucleicos.⁶¹

Además de poseer amplio espectro de actividad antifúngico, ciclopirox tiene amplio espectro de actividad antibacteriana, además de poseer propiedades antiinflamatorias.

Ciclopirox inhibe el crecimiento de hongos dermatofitos, *Candida albicans*, bacterias gram positivas y gram negativas.

Eficacia

Ciclopirox presenta un amplio espectro de actividad contra dermatofitos (*T. rubrum*, *Epidermophyton spp*), levaduras (*Cándida spp.*) y mohos no dermatofitos (*Scopulariopsis brevicaulis*).

In vitro ciclopirox es fungicida contra algunos hongos. La eficacia de ciclopirox en laca aplicada una vez al día ha sido evaluada en el tratamiento de onicomicosis de leve a moderada.

La monoterapia tópica es adecuada para onicomicosis blanca superficial y en la variedad de onicomicosis subungueal distal y lateral.

El tratamiento con ciclopirox laca es ineficaz en casos tales como: presencia de varias uñas afectadas, parasitación mayor de 2/3 partes de la uña y cuando hay involucro de la matriz ungueal, por lo que en éstos casos se prefiere la terapia combinada como primera opción.⁶¹

El ciclopirox en laca puede penetrar la queratina y alcanzar el lecho ungueal superando las concentraciones mínimas fungicidas para la mayoría de los hongos causantes de onicomicosis.⁶³

La CMI de ciclopirox es de 0.430µg/ml, tiene una concentración fungicida mínima (CFM) de 1.18µg/ml).⁶⁴

Tasas de curación.

Se reportan tasas de curación más bajas para ciclopirox en comparación con amorolfina.

Eventos adversos.

Irritación y eritema.

Bifonazol/Urea

El bifonazol es un derivado azólico, que actúa inhibiendo la síntesis de la membrana citoplasmática del hongo, es efectivo contra dermatofitos, Candida y mohos. La aplicación diaria después de la avulsión química, ha dado índices de curación de 34 al 90%.

Tratamiento sistémico

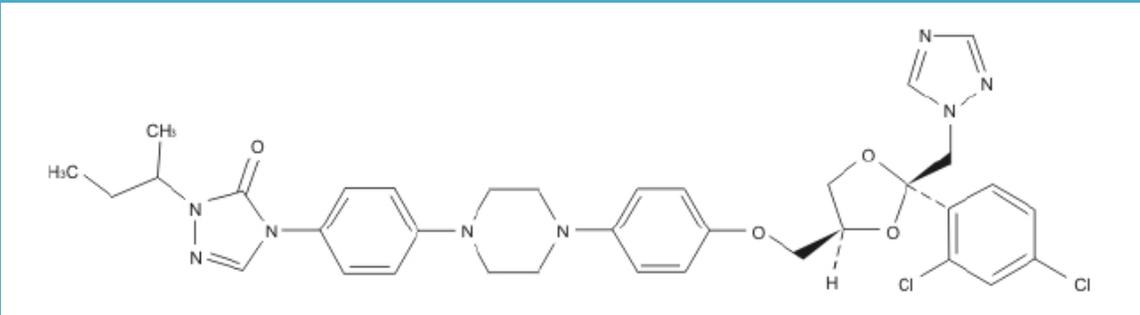
El tratamiento sistémico esta aprobada para todos los tipos de onicomicosis.^{G1} Dentro de los medicamentos sistémicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) se incluyen únicamente la terbinafina y el itraconazol. La terbinafina se administra a dosis de 250 mg al día por 6 semanas para onicomicosis de las manos y por un periodo de 12 semanas para la de los pies, el itraconazol a dosis de 200 mg al día por vía oral por 12 semanas, también existe la administración en pulsos, donde se recomienda una dosis de 400 mg al día por una semana de cada mes.^{G2}

Con una dosis diaria de itraconazol (200 mg/día durante seis semanas) para tratar la onicomicosis de las uñas de las manos, las tasas de curación completa, de respuesta clínica y curación micológica fueron del 81, 96 y 90%, respectivamente.^{lxix}

La tasa de recidiva es del 25-30% a la semana 42 después del tratamiento con ambas formas de tratamiento, por lo que es necesario el seguimiento estrecho de los pacientes.

Se debe poner en la balanza la efectividad el tratamiento antifúngico por vía oral con respecto a los eventos adversos e interacciones medicamentosas que condicionen interrumpir el tratamiento, ya que se puede presentar entre el 2.6 a 4.2 % de los casos.

Ketoconazol



Estructura del Ketoconazol

Está conformada por 5 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno. El ketoconazol está disponible en EE.UU. desde 1981.

Fungistático

Espectro: Amplio^{lxx}

Mecanismo de acción.

Impide la síntesis de ergosterol por inhibición de la enzima 14- α desmetilasa de lanosterol.

Se altera la síntesis de ergosterol ocasionando inestabilidad osmótica en las membranas con aumento de 14 α metil esteroides y con disminución de ergosterol de la membrana citoplasmática. También inhibe la síntesis de triglicéridos, fosfolípidos.^{lxxi}

Citocromo en el que actúa: **CYP3A4**

Agente antifúngico de imidazol.

Fue el primer azólico en emplearse en el tratamiento de micosis profundas pero ha sido desplazado por otros azólicos con ventajas en espectro de acción, farmacocinética y toxicidad. Sin embargo, continúa siendo un fármaco útil en micosis superficiales (dermatofitosis y candidiasis cutáneo-mucosas).⁷¹

El ketoconazol es el único imidazol que se puede emplear en el tratamiento de infecciones sistémicas. Este antifúngico es lipofílico, propiedad que le confiere tener altas concentraciones en tejidos grasos, aunque sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son bajas en presencia de procesos inflamatorios. Su absorción oral y solubilidad es óptima a pH ácido gástrico.^{lxxii}

El ketoconazol tiene actividad contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida krusei*.^{lxxiii}

Farmacocinética

Está disponible para administración por vía tópica y oral.

Administrado por vía oral mejora su absorción en medio ácido. Los antiácidos (antihistamínicos H₂ e inhibidores de bomba de protones) y estados de aclorhidria reducen su absorción.

El ketoconazol se une en un 99% a proteínas plasmáticas (albúmina en mayor porcentaje).

El ketoconazol es convertido en varios metabolitos inactivos después de su absorción gastrointestinal y tiene una vida media de 8 horas.

Se distribuye adecuadamente en el organismo con excepción del SNC, y se elimina por metabolismo hepático, el 13% del fármaco se elimina a través de la orina.⁷²

Interacciona con múltiples fármacos que se metabolizan en el citocromo P-450 CYP3A4.

Contraindicada con terfenadina, astemizol, cisaprida y triazolam.

Incrementa concentraciones de ketoconazol: Rifampicina

Fármacos que aumentan su concentración plasmática debidas al ketoconazol:

Terfenadina, astemizol, cisaprida, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, midazolam o triazolam. En algunos casos se pueden elevar las concentraciones de digoxina.

Eficacia

El ketoconazol no es un tratamiento recomendado para oncomicosis debido a su tiempo prolongado de su administración dado el riesgo potencial de sus eventos adversos, como hepatotoxicidad, particularmente con la disponibilidad de otros agentes antifúngicos⁷²

Embarazo y lactancia

Induce sindactilia en ratas.

Evitar su uso en el embarazo y la lactancia ya que se excreta en leche materna.

Existe información limitada respecto al uso de ketoconazol durante el embarazo y lactancia.

Categoría C en el embarazo.

Efectos adversos.

Los efectos adversos más comunes del ketoconazol son náuseas, anorexia, vómito en un 3% de los pacientes, dolor abdominal en 1.2% y prurito en un 1.5%.

El más grave es la hepatotoxicidad.

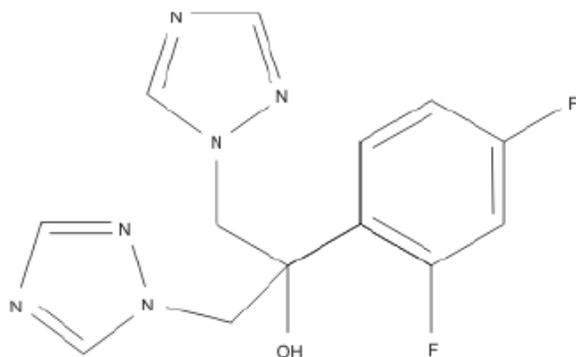
Lo más frecuente es la afección hepática reversible al suspender el tratamiento. En tratamientos prolongados debe vigilarse la función hepática cada mes.

A dosis elevadas puede inhibir la síntesis de testosterona y esteroides corticales (ginecomastia, impotencia y oligospermia en varones, ↓ líbido). Disminuye las concentraciones plasmática de hormonas esteroideas.

Interacciones farmacológicas de ketoconazol.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Alcohol	Efecto disulfiram	Desconocido	No tomar alcohol
Hipoglucemiantes orales	Aumenta los niveles de sulfunilurea.	Desconocido, pero otros azoles (fluconazol) interactúan con los hipoglucemiantes causando hipoglucemia.	Monitorear la glucemia y ajustar la dosis del hipoglucemiante.
Fenitoína	Disminuye los niveles de ketoconazol que provoca disminución del efecto antifúngico, con incremento de los niveles de fenitoína.	Fenitoína es un inductor del citocromo CYP3A4 Y el ketoconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	La administración conjunta está contraindicada. ^{lxxiv}

Fluconazol



Estructura química del fluconazol

No está aprobado para el tratamiento de onicomosis en los Estados Unidos de América.

Fluconazol es un fármaco bitriazólico, soluble en agua.⁷²

Posee 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno, el anillo bencénico presenta 2 fluoruros, su peso molecular es de 306,3 Da.

Es hidrosoluble, por lo que se puede administrar por vía endovenosa, penetrando muy bien en líquidos corporales. Es hidrofílico y queratinofílico.

Fungistático
Espectro. Limitado
Mecanismo de acción. Impide la síntesis de ergosterol por inhibición de la enzima 14- α desmetilasa de lanosterol. ⁷²
Citocromo en el que actúa. Inhibe Citocromo P-450 CYP3A4 Y 2C9 ⁷²
Las especies fúngicas habitualmente sensibles in vitro son las levaduras (<i>Candida albicans</i> , <i>Criptococcus neoformans</i>), los dermatofitos. <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida krusei</i> y <i>Aspergillus</i> sp suelen ser resistentes. ⁷³
Farmacocinética La biodisponibilidad del fluconazol por vía oral es mayor al 90%. La absorción del fluconazol no se modifica por el PH gástrico, no hay metabolismo de primer paso, por lo que la mayoría del medicamento alcanza la circulación. Posterior a la administración oral, el pico de la concentración plasmática en ayunas en individuos sanos se alcanza entre 1 a 2 horas. Fluconazol es hidrofílico, con baja unión a proteínas plasmáticas (11%). Presenta con una vida media de eliminación entre 20 y 50 horas, la eliminación completa se produce en una semana. Después de una dosis por vía oral de 50 a 400 mg una vez al día, se alcanza una concentración estable en 5 a 10 días. Cuando se administra 150, 300 o 450 mg de fluconazol, éste ha sido detectado en la lamina ungueal a las dos semanas de haber comenzado el tratamiento. Las concentraciones de fluconazol en uñas de manos y pies se ha detectado 6 meses posteriores al finalizar el tratamiento (150, 300 o 450 mg una vez a la semana). ⁷² El fluconazol se elimina principalmente por vía renal, esto es debido a su baja unión a proteínas plasmáticas y a la reabsorción tubular aumentada, lo que explica su vida media larga, por lo que, la dosis empleada para infecciones micóticas superficiales es de una vez a la semana. ⁷² Se excreta en orina (90%) y en las heces (2%). La dosis debe ajustarse en función de la depuración de creatinina. ⁷²

Debido a que es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P-450, las interacciones medicamentosas son diversas.

El fluconazol aumenta el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y fluconazol.

Contraindicada con: cisaprida, terfenadina (dosis de fluconazol de 400 mg o mayores).

Disminuyen concentración plasmática de fluconazol con: Cimetidina y rifampicina.

Aumenta la concentración plasmática de fluconazol con: hidroclorotiazida.

El fluconazol puede aumentarla la concentración plasmática de algunos medicamentos como:: ciclosporina, astemizol, tolbutamida, glipizida, gliburida, fenitoína, rifabutina, tacrolimus, teofilina, zidovudina y terfenadina.

El uso de fluconazol con fármacos metabolizados por el sistema citocromo P-450 por la isoforma CYP3A4 pueden aumentar la concentración de estos últimos favoreciendo el alargamiento del intervalo QT.⁷²

Eficacia

El fluconazol ha demostrado efectividad en el tratamiento de onicomycosis de manos y pies.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se comparo la eficacia y seguridad de 3 dosis diferentes de fluconazol (150, 300 y 450 mg), las cuales fueron administradas una vez a la semana por un tiempo máximo de 12 meses para onicomycosis de los pies. En el seguimiento a 6 meses se encontraron tasas de curación micológicas de 53%, 59 y 61% respectivamente. Las tasas correspondientes de éxito clínico fueron 77%, 79% y 86% respectivamente. No hubo diferencia significativa entre las dosis de fluconazol con respecto a la eficacia.⁷²

Embarazo.

La prescripción de fluconazol está contraindicada en mujeres embarazadas ya que los estudios en animales no han descartado un riesgo teratógeno. No se dispone de datos precisos de estudios clínicos en el ser humano. En caso de micosis grave puede mantenerse el tratamiento durante el embarazo valorando el riesgo/beneficio. Las mujeres en edad fértil requieren de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. El fluconazol está contraindicado durante la lactancia debido a que sus concentraciones en la leche materna son similares a las plasmáticas.⁷²

Categoría C en el embarazo.

Los eventos adversos más frecuentes reportados en un estudio con 4048 pacientes que recibieron fluconazol por 7 o más días incluyeron cefalea (1.9%), rash cutáneo (1.8%), náusea (3.7%), dolor abdominal (1.7%), vómito (1.7%), y diarrea (1.5%). Otros eventos adversos que pueden presentarse son insomnio, palpitaciones, diaforesis y fiebre.⁷²

Interacciones farmacológicas de fluconazol

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Celecoxib	Incrementa los niveles de celecoxib.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9	Iniciar con dosis de celecoxib bajas.
Cimetidina	Disminuye la biodisponibilidad de fluconazol.	Desconocido	Monitorear la actividad antifúngica y ajustar la dosis de fluconazol si es necesario.
Cisaprida	Incremento de los niveles de cisaprida con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsales de pointes, taquicardia ventricular o muerte en casos de altas dosis de fluconazol.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Contraindicada la administración conjunta.
Citalopram	Incrementa los niveles de citalopram que pueden causar efectos a nivel de sistema nervioso central.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Monitorear y ajustar la dosis de citalopram si es necesario.
Ciclosporina	Incrementa los niveles de ciclosporina que pueden causar toxicidad renal e hipertensión	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Monitorear y ajustar la dosis de ciclosporina si es necesario.
Dofelitida	Incrementa los niveles de dofelitida con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	La administración concomitante no está recomendada.

Felodipino

Incrementa los niveles de felodipino, puede causar edema.

Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)

Monitorear la dosis de felodipino y modificar en caso necesario.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Glipizida	Incrementa los niveles de glipizida, puede causar hipoglucemia.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9	Monitorear por riesgo de hipoglucemia, ajustar la dosis del hipoglucemiante si es necesario.
Gliburida	Incrementa los niveles de gliburida, puede causar hipoglucemia.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9	Monitorear por riesgo de hipoglucemia, ajustar la dosis del hipoglucemiante si es necesario.
Hidroclorotiazida	Incrementa los niveles de fluconazol	Hidroclorotiazida interfiere con la eliminación renal de fluconazol.	Monitorear y ajustar la dosis de fluconazol.
Estatinas (lovastatina, simvastatina, etc)	Incrementa los niveles de las estatinas, riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Contraindicada la administración conjunta.
Midazolam Y triazolam	Incrementa los niveles de midazolam que pueden prolongar síntomas a nivel del SNC (Somnolencia)	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Contraindicada la administración conjunta.
Hipoglucemiantes orales	Incrementa los niveles de sulfunilurea	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9	Monitorear por riesgo de hipoglucemia y ajustar la dosis de hipoglucemiante oral.
Fenitoína	Incrementa los niveles de fenitoína.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9	Monitorear y ajustar la dosis de fenitoína.
Pimozida	Incrementa los niveles de pimozida, con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes y taquicardia	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Contraindicada la administración conjunta.

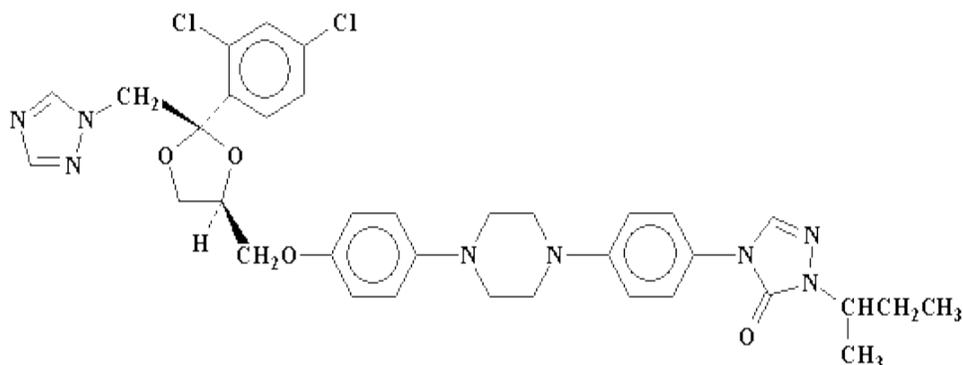
	ventricular.		
Quinidina	Incrementa los niveles de quinidina, prolonga intervalo QT y puede causar taquicardia ventricular o muerte	Fluconazol es inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Contraindicada la administración conjunta.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Rifabutina	Incrementa los niveles de rifabutina con aumento en el riesgo de eventos adversos (uveítis)	Fluconazol es inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día)	Monitorear por riesgo de uveítis y ajustar la dosis.
Rifampicina	Disminuye los niveles de fluconazol con disminución de actividad antifúngica.	Rifampicina produce inducción del citocromo CYP3A4	Considerar el uso de dosis más elevadas de fluconazol.
Sildenafil	Incrementa los niveles de sildenafil con mayor riesgo de eventos adversos.	Fluconazol es un inhibidor del citocromo CYP2C9 a dosis terapéuticas y un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200 mg/día).	Usar bajas dosis de sildenafil.
Sirolimus	Incrementa los niveles de sirolimus	Fluconazol es inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis elevadas (>200mg/día).	Monitorear y ajustar la dosis de sirolimus.
Tacrolimus	Incrementa los niveles de tacrolimus y aumento de eventos adversos (nefrotoxicidad e hipertensión).	Fluconazol es inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis altas (>200mg/día).	Monitorear y ajustar la dosis de tacrolimus.

Teofilina	Incrementa los niveles de teofilina con incremento de eventos adversos.	Desconocido porque el fluconazol no es inhibidor del citocromo CYP1A	Monitorear y ajustar la dosis de teofilina.
Warfarina	Incremento los niveles de warfarina, con mayor efecto anticoagulante y aumenta el riesgo de sangrado.	Fluconazol es un inhibidor a dosis bajas y un inhibidor del citocromo CYP3A4 a dosis altas (>200mg/día).	Medir el INR (international normalized ratio) y ajustar la dosis de warfarina.
Zidovudina	Incrementa niveles de zidovudina	Fluconazol es un inhibidor de glucoronosiltransfera	Monitorear y ajustar la dosis de zidovudina. ⁷⁴

Itraconazol

Itraconazole
C₃₅H₃₈Cl₂N₄O₄



Estructura del Itraconazol

Itraconazol se sintetizó en 1980, es un antifúngico triazólico con tres átomos de nitrógeno en su anillo azólico.

Fue aprobado en Octubre de 1995 por la FDA en Estados Unidos para tratamiento continuo para onicomicosis de manos y pies. Posteriormente fue aprobado para terapia en pulsos.

Itraconazol es altamente lipofílico, insoluble en agua, y tiene una base débil que es ionizada a un Ph bajo.⁷²

Fungistático

Espectro: Amplio

Mecanismo de acción: **Inhibe la 14 alfa desmetilasa de lanosterol.**

Interfiere con la transformación de lanosterol a ergosterol y afecta la síntesis de la membrana citoplasmática del hongo.⁷²

Citocromo: Actúa a nivel del sistema enzimático del **citocromo P450 CYP3A4**.^{lxxv}

El espectro de actividad del itraconazol in vitro es amplio, incluye dermatofitos, levaduras (*Cándida* y *Cryptococcus neoformans*), hongos dimórficos y algunos contaminantes (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Scepedonium*, *Pseudallescheria*,

Chrysosporium, Paecilomyces, Curvularia, Scytalidium, etc).
Fusarium, Acremonium, Scytalidium dimidiatum y los mucorales son poco sensibles.⁷³

Farmacocinética

La biodisponibilidad de éste azol es máxima cuando se ingiere con los alimentos.⁷²

El 95% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, y de éstas principalmente a la albúmina. Itraconazol se distribuye ampliamente en los tejidos, tiene gran afinidad por la queratina. El azol se une al citoplasma lipofílico de los queratinocitos en la uña, permitiendo la acumulación progresiva y persistente.⁷²

Itraconazol puede ser detectado a la semana de haber comenzado el tratamiento en las uñas de las manos y dos semanas en las de los pies. Se pueden encontrar concentraciones de itraconazol en las uñas después de 27 semanas de haberlo suspendido.⁷⁵

El triazol alcanza un promedio máximo de 149 ng/g después de 2 meses de haber iniciado el tratamiento con 100 mg y de 990 ng/g con 200 mg/día. El itraconazol penetra a la uña a través de la matriz y del lecho ungueal. Itraconazol persisten hasta 6 meses después de haberlo suspendido.⁷²

Cuando se administra en pulsos, el itraconazol está presente en las uñas de manos y de pies en 7 a 14 días. Havu comparó la farmacocinética de terapia continua (200 mg/día) con terapia intermitente (200 mg al día por una semana, seguida por 3 semanas sin tomar el medicamento por 3 meses en el tratamiento de onicomycosis. El promedio de las concentraciones plasmáticas de itraconazol y de hidroxitraconazol aumentaron al final de cada semana de tratamiento, para regresar a la basal en la mayoría de los pacientes al final de las 3 semanas en las cuales no se tomo el medicamento. Con la terapia continua el itraconazol y el hidroxitraconazol alcanzaron niveles equivalentes en la semana 4 a 5 de haber empezado la terapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta clínica y micológica en ambas formas de tratamiento.⁷²

Interacciones de itraconazol

Contraindicado con quinidina, pimozida, madazolam, triazolam, cisaprida, Inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (lovastatina y simvastina), astemizol y terfenadina.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y falla cardiaca.

Se disminuye la concentración plasmática de itraconazol con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, isoniacida, antiácidos H₂, inhibidores de bomba de protones, nevirapina.

Se incrementa la concentración plasmática de itraconazol con eritromicina, claritromicina, indinavir y ritonavir.

Los medicamentos que aumentan sus concentraciones plasmáticas cuando se administran de manera concomitante con itraconazol son la quinidina, dofetilida, carbamazepina, rifabutina, busulfan, docetaxel, alcaloides de la vinca, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, dihidropiridinas, verapamil, cisaprida, estatinas, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, hipoglucemiantes orales, indinavir, ritonavir, saquinavir, , metilprednisolona, warfarina, astemizol y terfenadina.

Los anticonceptivos orales no ejercen su acción cuando se administran conjuntamente con itraconazol.⁷²

Eficacia

La onicomicosis puede tratarse con itraconazol en forma continua o en pulsos, ambos han probado eficacia y seguridad.

En la terapia continua se administran 200 mg/día por 3 meses para onicomicosis de los pies y 6 semanas para onicomicosis de las manos.

En la terapia en pulsos se dan 400 mg/día por una semana, descansado tres semanas por un periodo de 3 meses (12 semanas) en onicomicosis de los pies y en 6 semanas en onicomicosis de las manos, por lo que serán 3 pulsos para onicomicosis de los pies y 2 para las de las manos.⁷⁵

En un estudio multicéntrico aleatorizado y doble ciego con itraconazol y placebo, Gupta et al. evaluaron la seguridad y eficacia de itraconazol en pulsos (200 mg dos veces al día por una semana, descansando tres semanas, con una duración de 3 meses en el tratamiento de onicomicosis de los pies. En los grupos con itraconazol y placebo hubo un cura micológico en el 61.5% (78 pacientes) y 28.4% (74 pacientes) respectivamente. La tasa de curación clínica fue de 65.4% y de 1.4% respectivamente.⁷²

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego un grupo de pacientes recibió terapia continua (200 mg/día) y otro grupo terapia en pulsos (400 mg/día por una semana de cada mes) con itraconazol por 3 meses, con un seguimiento de 9 meses. Posterior al período de seguimiento, las tasas de respuesta clínica fueron de 69 y 81% respectivamente. En lo que respecta a la tasa de curación micológica fue de 66 y 69% respectivamente.⁷²

Embarazo.

En dosis elevadas es teratógeno en la rata y en el ratón.

Itraconazol no debe administrarse durante el embarazo y en caso de utilizarse se debe de valorar el riesgo-beneficio

En estudios de animales con itraconazol, han mostrado toxicidad en la reproducción. No se encuentran disponibles estudios sobre el uso de itraconazol durante el embarazo.

Categoría C en el embarazo.

Eventos adversos.

Los eventos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales y rash cutáneos. Hay datos de la FDA que reportan casos esporádicos de insuficiencia cardiaca congestiva con el uso de itraconazol.

En un estudio clínico en Estados Unidos donde participaron 112 pacientes con onicomicosis de los pies que fueron tratados con 200 mg/día por tres meses. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron: cefalea (10%), rinitis (9%), infección de vías respiratorias superiores (8%), sinusitis (7%), diarrea, dolor abdominal, flatulencia, mareo o rash (4%), cistitis, infección del tracto urinario, mialgia, náuseas y anormalidades de pruebas de función hepática (3%).

Tratamiento para onicomicosis

Onicomycosis causada por dermatofitos y/o levaduras

Onicomycosis tratamiento continuo	Dosis	Duración del tratamiento
Uñas de los pies con o sin afección de las uñas de las manos	200 mg una vez al día.	12 semanas
Uñas de las manos	200 mg una vez al día.	6 semanas

Onicomycosis tratamiento por pulsos	Dosis y duración del tratamiento.				
	<p>Un tratamiento de pulsos consiste en dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces al día) durante una semana.</p> <p>Recomendación: Dos pulsos de tratamiento para onicomycosis de las manos. Tres pulsos de tratamiento para onicomycosis de los pies. El tratamiento de pulsos lleva un intervalo de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica es evidente aún cuando se suspende el tratamiento.</p>				
SEMANA					
Sitio de Onicomycosis	1	2 3 4	5	6 7 8	9
Uñas de los pies con o sin afección de las uñas de las manos.	Pulso 1	Semanas sin itraconazol	Pulso 2	Semanas sin itraconazol	Pulso 3
Uñas de las manos.	Pulso 1	Semanas sin itraconazol	Pulso 2		

Interacciones farmacológicas del itraconazol

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Alfentanil	Aumenta los niveles de	Itraconazol es un inhibidor del	Monitorear y ajustar la dosis de

	alfentanil, prolongando sus efectos a nivel de SNC.	citocromo CYP3A4	alfentanil si es necesario.
Alprazolam	Aumenta los niveles de alprazolam, prolongando sus efectos a nivel de SNC.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	La administración concomitante está contraindicada. Banzodiacepinas dependientes del citocromo como lorazepam, oxazepam o temazepam.
Anfotericina B	Disminuye la eficacia de anfotericina B.	Antagonismo farmacológico por itraconazol	Monitorear actividad antifúngica.
Agenerase	Incrementa los niveles de itraconazol	Agenerase es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de itraconazol
Antiácidos	Disminuyen la biodisponibilidad (absorción óptima pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad antifúngica.	Los antiácidos causan alcalinidad gástrica.	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol con coca cola.
Atorvastatina	Aumenta los niveles de atorvastatina, con lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Evitar el uso concomitante de atorvastatina con itraconazol o ajustar la dosis de atorvastatina en caso necesario.
Bexaroteno	Aumenta los niveles de bexaroteno.	Itraconazol es un inhibidor potente del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de bexaroteno.
Buspirona	Incrementa los niveles de buspirona, prolongando sus efectos a nivel de SNC.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de buspirona.
Busulfan	Aumenta los	Itraconazol es un	Monitorear y

niveles de busulfan.	inhibidor del citocromo CYP3A4	ajustar la dosis de busulfan.
----------------------	--------------------------------	-------------------------------

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Carbamazepina	Disminuye los niveles de itraconazol y se incrementan los niveles de carbamazepina	Carbamazepina produce inducción del citocromo CYP3A4 e Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración concomitante no está indicada.
Cilostazol	Incrementa los niveles de cilostazol	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis del cilostazol.
Cimetidina	Disminuyen la biodisponibilidad (absorción óptima pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad antifúngica.	Cimetidina es un bloqueador H ₂ , por lo que produce alcalinidad gástrica.	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol con coca cola.
Cisaprida	Aumenta los niveles de cisaprida con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Citalopram	Incrementa los niveles de citalopram que pueden prolongar síntomas a nivel de sistema nervioso central.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de citalopram si es necesario.
Claritromicina	Incrementa los niveles de itraconazol	Claritromicina es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de itraconazol si es necesario.

Ciclosporina	Incrementa los niveles de ciclosporina que pueden causar toxicidad renal e hipertensión	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de ciclosporina si es necesario.
Diazepam	Aumenta los niveles de diazepam que pueden prolongar síntomas a nivel de sistema nervioso central.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de diazepam si es necesario.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Digoxina	Aumenta los niveles de digoxina con riesgo de toxicidad por la misma.	Inhibe la P-glicoproteína reduciendo la excreción renal de digoxina por el itraconazol.	Monitorear y ajustar la dosis de digoxina si es necesario.
Docetaxel	Aumenta los niveles de docetaxel.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de docetaxel si es necesario.
Dofelitida	Aumenta los niveles de dofelitida con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Eritromicina	Aumenta los niveles de itraconazol.	Eritromicina es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de itraconazol si es necesario.
Famotidina	Disminuyen la biodisponibilidad de itraconazol (absorción óptima	Famotidina es un bloqueador del receptor H ₂ , produciendo	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol

	pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad antifúngica.	alcalinidad gástrica.	con coca cola.
Felodipino	Aumenta los niveles de felodipino, con riesgo de edema de miembros inferiores.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de felodipino si es necesario.
Haloperidol	Aumenta los niveles de haloperidol con riesgo de eventos neurológicos adversos.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de haloperidol si es necesario.
Indinavir	Aumenta los niveles de itraconazol e indinavir.	Itraconazol e indinavir son inhibidores del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de itraconazol e indinavir si es necesario.
Isoniacida	Disminuye los niveles de itraconazol por lo que puede ocurrir falla terapéutica.	Desconocido	Administración conjunta está contraindicada.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Lansoprazol	Disminuyen la biodisponibilidad de itraconazol (absorción óptima pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad antifúngica.	Lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones por lo que produce alcalinidad gástrica	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol con coca cola.
Lovastatina	Aumenta los niveles de lovastatina, con lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Evitar el uso concomitante de lovastatina con itraconazol. Si es necesario utilizar un inhibidor de la

			HMGCoA reductasa se debe considerar fluvastatina o pravastatina.
Metilprednisolona	Aumenta los niveles de metilprednisolona, con aumento de sus efectos corticoides.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de metilprednisolona si es necesario.
Midazolam	Aumenta los niveles de midazolam que pueden prolongar síntomas a nivel de sistema nervioso central.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada. No usar agentes dependientes del citocromo CYP3A4
Nevirapina	Disminuye los niveles de itraconazol y disminución de la actividad antifúngica.	Nevirapina es un inductor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Nifedipino	Aumenta los niveles de nifedipino, con riesgo de edema de miembros inferiores.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de nifedipino si es necesario.
Omeprazol	Disminuyen la biodisponibilidad de itraconazol (absorción óptima pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad antifúngica.	omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones por lo que produce alcalinidad gástrica	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol con coca cola.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Hipoglucemiantes Orales	Incremento de los niveles de sulfunilurea, por lo que produce	El mecanismo de itraconazol es desconocido, pero con otras clases de	Monitorear por riesgo de hipoglucemia y ajustar dosis de

	hipoglucemia.	azoles (fluconazol) interactúan con los hipoglucemiantes produciendo hipoglucemia.	hipoglucemiantes orales.
Fenobarbital	Disminuye los niveles de itraconazol y riesgo de efectividad antifúngica subterapéutica.	Fenobarbital es un inductor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Fenitoína	Disminuye los niveles de itraconazol con riesgo de actividad antifúngica subterapéutica.	Fenitoína es un inductor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Pimozida	Aumenta los niveles de pimozida con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Quinidina	Aumenta los niveles de quinidina con riesgo de prolongar el intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Ranitidina	Disminuyen la biodisponibilidad de itraconazol (absorción óptima pH ácido gástrico), con riesgo de reducción de actividad	Ranitidina es un bloqueador del receptor H ₂ , produce alcalinidad gástrica.	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de antiácidos. Tomar itraconazol con coca cola.

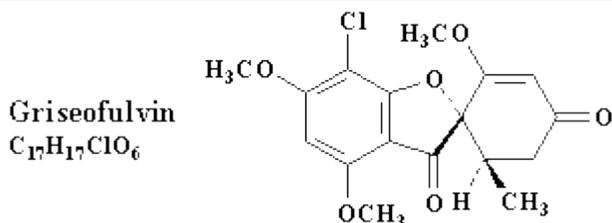
antifúngica.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Rifabutina	Disminuye los niveles de itraconazol con riesgo de reducir la actividad antifúngica, con aumento de niveles de rifabutina.	Rifabutina es un inductor del citocromo CYP3A4 y el itraconazol un inhibidor.	Administración conjunta está contraindicada.
Rifampicina	Disminuye los niveles de itraconazol con riesgo de disminución de actividad antifúngica.	Rifampicina es un inductor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada.
Ritonavir	Aumenta los niveles de itraconazol y de ritonavir.	Ritonavir e itraconazol son inhibidores del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de ritonavir y de itraconazol si es necesario.
Saquinavir	Aumenta los niveles de saquinavir.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de saquinavir.
Sildenafil	Aumenta los niveles de sildenafil por lo que hay riesgo de hipotensión y priapismo.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de sildenafil.
Simvastatina	Aumenta niveles de simvastatina con riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Administración conjunta está contraindicada. Si es necesario utilizar un inhibidor de la HMGCoA reductasa utilizar pravastatina o fluvastatina.
Bicarbonato de sodio	Disminuye la absorción de	Es un neutralizador químico que	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de

	itraconazol.	ocasiona alcalinidad gástrica.	bicarbonato. Tomar itraconazol con coca cola.
Sucralfato	Disminuye la biodisponibilidad de itraconazol.	Produce alcalinidad gástrica	Tomar itraconazol 2 a 4 hrs antes de sucralfato. Tomar itraconazol con coca cola.
Tacrolimus	Aumenta los niveles de tacrolimus.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de tacrolimus.

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Triazolam	Aumenta los niveles de diazepam que pueden prolongar síntomas a nivel de sistema nervioso central.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	La administración conjunta está contraindicada.
Verapamilo	Incrementa los niveles de verapamilo, con el riesgo de retención de líquidos y falla cardiaca congestiva.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de verapamilo.
Vinblastina	Incrementa los niveles de vinblastina.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de vinblastina.
Vincristina	Incrementa los niveles de vincristina e incrementa el riesgo de tinitus.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y ajustar la dosis de vincristina.
Warfarina	Incrementa los niveles de warfarina y aumenta los efectos anticoagulantes con el riesgo de sangrado.	Itraconazol es un inhibidor del citocromo CYP3A4	Monitorear y justar la dosis de warfarina. ⁷⁴

Griseofulvina



Estructura química de la griseofulvina

La griseofulvina es un agente que se aisló a partir de *Penicillium griseofulvum*, fue el primer fármaco antifúngico administrado por vía oral aprobado para el tratamiento de onicomiosis en los Estados Unidos.

Se utilizó en Estados Unidos para el tratamiento de tiñas de la piel lampiña, de la cabeza y en onicomiosis. La griseofulvina es el tratamiento de elección para tiña de la cabeza, su uso para otras micosis ha sido substituida por otros antifúngicos por una disponibilidad y eficacia superior.

Fungistático⁷³

Espectro: Reducido^{lxxxvi}

Mecanismo de acción: **Inhibe la formación de microtúbulos intracelulares, interfiriendo con el huso mitótico, inhibiendo la mitosis en metafase y con esto evita la división celular del hongo.**⁷²

La griseofulvina se metaboliza en el citocromo P-450 CYP3A4⁷⁴

La griseofulvina tiene actividad contra dermatofitos, pero no contra mohos no dermatofitos o especies de *Candida*.⁷⁶

Farmacocinética

Griseofulvina tiene una absorción pobre después de su administración oral porque presenta poca solubilidad en agua. La biodisponibilidad de éste fármaco mejora por la presencia de ácidos biliares en el duodeno, por lo que se recomienda que la griseofulvina sea ingerida con alimentos ricos en grasa. Cuando se ingiere el fármaco en su forma micronizada su biodisponibilidad puede aumentar.

El pico de la concentración sérica ocurre aproximadamente a las 4 horas después de su administración, el 84% de la griseofulvina está unida a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Tiene baja afinidad por la queratina.

La griseofulvina es metabolizada en su mayor parte a 6-dimetil-griseofulvina por enzimas microsomales hepáticas y se elimina a través de la orina sin cambios. Su vida media de eliminación es de 9 a 22 horas.⁷²

Interacciones

Griseofulvina está contraindicada en pacientes con porfiria, falla hepática y en aquellos con antecedentes de alergia al antimicótico.

En pacientes que estén bajo tratamiento con warfarina se les tiene que ajustar la dosis del anticoagulante.

La griseofulvina en administración concomitante con barbitúricos se les debe de ajustar la dosis, ya que éstos disminuyen la actividad antimicótica de la griseofulvina.

No se debe ingerir alcohol por el efecto disulfiram.
 Los medicamentos que son administrados con griseofulvina y donde se observan interacciones importantes son con anticoagulantes, la isoniacida y la ciclosporina.^{72,73}

Eficacia
 La griseofulvina está indicada para el tratamiento de infecciones por dermatofitos en piel, piel cabelluda y uñas, éste es usado con menor frecuencia para onicomicosis por la existencia de otros antifúngicos de amplio espectro que son más efectivos.
 Griseofulvina tiene un espectro reducido con efectividad específica para dermatofitos.
 Su eficacia en el manejo de onicomicosis de los pies es baja y está asociado con tasas elevadas de recaídas.⁶⁹
 Se requiere una administración prolongada debido a que el medicamento tiene actividad fungistática y persiste en la uña por un tiempo corto.
 Las tasas bajas de curación comparadas con otros antifúngicos se explica por su baja afinidad a la queratina. Después de 48 a 72 horas de suspender la terapia, el medicamento puede ya no detectarse en el estrato corneo, otra desventaja de la griseofulvina es que debe de continuarse hasta que la onicomicosis esté totalmente resuelta, por lo que debe de administrarse por un tiempo que varía de 12 a 18 meses para onicomicosis de los pies.⁷³
 La dosis de griseofulvina para onicomicosis en individuos sanos es de 500 a 1000 mg/día.⁷⁶

Embarazo y lactancia
 Griseofulvina no debe tomarse durante el embarazo por el riesgo de presentar hijos siameses.
 Evitar su uso en la lactancia ya que se excreta en leche materna.
 Categoría C en el embarazo.

Eventos adversos.
 Los eventos adversos comunes son causados por hipersensibilidad (erupción cutánea). De forma ocasional los pacientes presentan alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito, epigastralgia, diarrea) y manifestaciones neurológicas (cefalea, vértigo, insomnio o somnolencia, signos que se aumentan si se ingiere alcohol). Se han descrito casos de colestasis hepática y excepcionalmente hepatitis. Es recomendable realizar pruebas de función hepática si el tratamiento es prolongado.^{72,73}

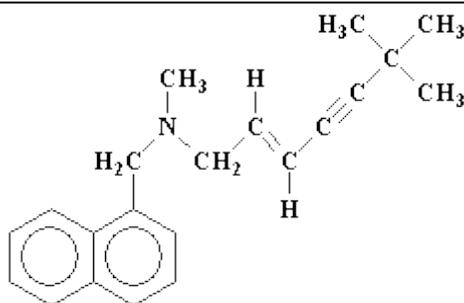
Interacciones farmacológicas de Griseofulvina

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Aspirina	Disminución de biodisponibilidad de aspirina	Disminución de absorción de aspirina	Monitorear la eficacia de la aspirina y modificar a dosis si es necesario.

Anticonceptivos Orales	Disminución de los niveles de anticonceptivos orales, aumento en el riesgo de falla de anticonceptivos orales	Griseofulvina es un inductor del citocromo CYP3A4	Monitorear los anticonceptivos orales, utilizar anticonceptivos no hormonales.
Fenobarbital	Disminución de niveles de griseofulvina	Fenobarbital es un inductor del citocromo.	Monitorear la efectividad de griseofulvina y modificar la dosis en caso necesario.
Teofilina	Disminución de niveles de teofilina	Desconocido	Monitorear la respuesta clínica de teofilina, en ciertos casos cuantificar niveles sanguíneos.
Warfarina	Disminución de la actividad de los anticoagulantes	Griseofulvina es un inductor del citocromo CYP3A4	Medición del INR (international normalized ratio) y ajustar la dosis de warfarina. ⁷⁴

Terbinafina

Terbinafine
C₂₁H₂₅N



Estructura química de la terbinafina

Fungicida o Fungistática⁷²

Espectro: Limitado

Mecanismo de acción: La terbinafina actúa en una etapa anterior de la que actúan los azoles. Inhiben la enzima escualeno epoxidasa, con lo que se inhibe la síntesis de ergosterol del hongo.

La actividad fungistática se debe a la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa, provocando inhibición de la síntesis de ergosterol.

La actividad fungicida de la terbinafina es debido a la acumulación intracelular de

grandes cantidades de escualeno; la desintegración de la membrana vacuolar libera enzimas líticas que son letales para el hongo.⁷²

Citocromo en el que actúa: Es un inhibidor del citocromo P-450 enzima 2D6 (CYP2D6)⁷⁵

Terbinafina es una alilamina que está indicada en el tratamiento de onicomicosis de las uñas de las manos y pies causadas por dermatofitos.
La terbinafina oral fue aprobada para su uso en Inglaterra en Febrero de 1991, después en Canadá (Mayo 1993) y posteriormente en Estados Unidos (mayo 1996).⁷²

La terbinafina tiene una acción fungicida evidente sobre los dermatofitos. Las concentraciones mínima inhibitorias (MIC) de la mayoría de los dermatofitos aislados esta en el rango 0.001 – 0.01µg/ml.^{lxxxvii}
En contraste, la actividad de terbinafina contra levaduras es variable. En diferentes estudios se ha reportado una actividad pobre contra *Candida ssp.* con excepción de *Candida parapsilosis*, la cual es altamente susceptible.
C. tropicalis y *C. glabrata* fueron reportadas relativamente resistentes, con MIC de 6.25-12.8 mg/L, y de 10-12.8 mg/L.⁷⁷
Para las formas filamentosas de *C. albicans* se mostró una mayor actividad de terbinafina, con la MIC de 0.1-0.8 µg/ml. Ryder et al. reportaron un promedio de MIC de 179 *C. albicans* aisladas, el cual fue de 1.2 µg/ml. Éste nivel de actividad in vitro es consistente con la conocida eficacia clínica de terbinafina en candidiasis cutánea. Terbinafina tiene una actividad moderada in vitro contra algunas otras especies de *Cándida ssp*; pero parece ser inactiva in vitro contra *C. glabrata* y *C. Krusei*.⁷⁷
La terbinafina posee una actividad moderada contra mohos no dermatofitos, con valores de MIC que fluctúan en 1µg/ml.⁷⁷
De interés particular para los dermatólogos es la buena actividad que se ha reportado contra *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp*; y *fusarium*, los cuales son responsables de onicomicosis por patógenos no dermatofitos.⁷⁷

Farmacocinética

La terbinafina se absorbe en más del 70%, su biodisponibilidad es de 40% aproximadamente como resultado de su metabolismo de primer paso. Más del 99 % de la terbinafina está unida inespecíficamente a proteínas plasmáticas. El pico de las concentraciones plasmáticas se encuentra entre 0.8 y 1.5µg/ml que aparecen a las 2 horas después de su administración. La terbinafina es lipofílica por lo que se encuentra ampliamente en áreas seboreicas (estrato córneo, pelo).⁷²

En un estudio aleatorizado doble ciego donde se incluyeron a 20 pacientes con onicomicosis de los pies, se les administró 250/día mg de terbinafina por 6 o 12 semanas; se observó que después de 6 semanas de tratamiento con terbinafina se encuentran concentraciones en la semana 36 que varían de 0.23 a 0.52 µg/g, y después de 12 semanas de tratamiento se hayan concentraciones que varían de 0.06 a 1.01 µg/g en la semana 48.

Terbinafina se metaboliza ampliamente antes de su eliminación. Su principal

metabolito es el dimetilterbinafina. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada se elimina por la orina.⁷²

Interacciones

La terbinafina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, por lo tanto, inhibe la depuración de todos los fármacos que se metabolizan por éste sistema.

Contraindicada en pacientes alérgicos a la terbinafina.

Disminución de la concentración plasmática de terbinafina

- La eliminación de la terbinafina esta aumentada en el 100% por la rifampicina.

Aumentan la concentración de terbinafina

- La depuración de terbinafina esta disminuida en un 33% por cimetidina.
- La depuración de terbinafina esta disminuida en un 16 % por terfenadina.

Terbinafina aumenta la concentración plasmática de otros fármacos

- La terbinafina disminuye la depuración de teofilina en un 14%

Terbinafina puede disminuir la concentración plasmática de otros fármacos.

- Terbinafina aumenta la depuración de ciclosporina en un 15%

Otros

- Se pueden aumentar los tiempos de protrombina en pacientes que tomen de manera conjunta terbinafina y warfarina.⁷²

Eficacia

El tratamiento con terbinafina es seguro y eficaz en onicomiasis de manos y pies. Ha demostrado superioridad con respecto a otros antifúngicos en diversos estudios, esto puede ser debido a su mecanismo de acción⁷⁶

En el año 2000 se publicó un metanálisis donde se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego en los cuales la terbinafina presenta una ventaja significativa con respecto a curación micológica comparada con griseofulvina e itraconazol.⁷⁶

En un metanálisis que fue reportado en el 2004 de 36 estudios con monoterapia sistémica para el tratamiento de onicomiasis se encontró que los pacientes que recibieron terbinafina tuvieron tasas de curación micológica más altas (76% en 18 estudios donde intervinieron 993 pacientes).⁷⁶

Un estudio europeo multicéntrico encontró que la terbinafina administrada diariamente por un periodo de 12 a 16 semanas fue significativamente más eficaz en comparación con itraconazol administrado en pulsos por el mismo periodo de tiempo.⁷⁶ Las tasas de curación micológica posteriores al tratamiento con terbinafina durante 4 meses fueron de 81% (80/99), contra 49% (53/108) para itraconazol en pulsos.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego se comparo la terbinafina administrado por 12 semanas a dosis de 250 mg/día, el itraconazol se manejo a dosis de 200 mg/día, se observó mayor efectividad para terbinafina. En este estudio De Backer et al. encontraron una curación micológica en 119 de 163 pacientes en el grupo de terbinafina (73%), en el grupo de itraconazol la curación micológica se observó en 77 de 168 pacientes (46%).⁷⁶

<p>Embarazo</p> <p>La terbinafina es un medicamento con categoría B en el embarazo. Categoría B. Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo fetal en ningún trimestre del embarazo. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.</p>
<p>Eventos adversos</p> <p>Los más comunes incluyen alteraciones gastrointestinales, tales como náusea, diarrea y dolor abdominal. Se ha reportado de forma ocasional hepatotoxicidad, astenia, anorexia y dolor abdominal e ictericia. A pesar de que la hepatotoxicidad inducida por terbinafina es rara, se recomienda realizar biometría hemática y pruebas de función hepática antes y cada 4 a 6 semanas de tratamiento.⁷⁶ Otros eventos adversos graves, pero que se presentan con poca frecuencia son el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, así como algunas reacciones anafilácticas. Se han reportado casos esporádicos de neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y agranulocitosis.⁷³ La terbinafina puede provocar lupus eritematoso, se ha relacionado con psoriasis pustulosa.⁷³</p>

Interacciones farmacológicas de terbinafina

Fármaco	Efecto	Mecanismo farmacológico	Recomendación
Cimetidina	Aumenta los niveles de terbinafina	Cimetidina es inhibidor del citocromo	Monitorear terbinafina.
Ciclosporina	Disminuye los niveles de ciclosporina	Desconocido.	Monitorear los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante de órganos.
Nortriptilina	Incrementa los niveles de	Terbinafina es un inhibidor del	No administrar de manera conjunta.

	nortriptilina	citocromo CYP2D6	
Rifampicina	En 50% de los pacientes hay disminución de los niveles de terbinafina y con ello disminución de la actividad antifúngica.	Rifampicina es un inductor del citocromo.	Monitorear y ajustar la dosis de terbinafina
Terfenadina	Disminuye los niveles de terbinafina.	Desconocido	Monitorear actividad antifúngica
Teofilina	Disminuye la eliminación de teofilina.	Desconocido	Monitorear niveles de teofilina.
Warfarina	Hay reportes donde se reporta aumento de niveles de warfarina	Desconocido	Ajustar la dosis de warfarina. ⁷⁴

Terapias combinadas

Existen estudios controvertidos que comparan la efectividad del tratamiento antimicótico combinado (sistémico y tópico) contra la del sistémico en monoterapia. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que existe una tendencia a mayor efectividad al utilizar terapias combinadas y también proponen combinar antimicóticos sistémicos con avulsión quirúrgica o química (queratolíticos potentes como ácido salicílico o urea en concentraciones de 30 a 40%). Cabe señalar que la avulsión quirúrgica total de la lámina ungueal, si bien podría facilitar la penetración de antimicóticos tópicos en la matriz, hay que tener en cuenta los eventos que pueden presentarse como: dolor, incapacidad funcional, onicocriptosis y sobre todo onicodistrofia que contraindican esta modalidad terapéutica. ^{G1 G2}

Nuevas terapéuticas

Existen nuevas alternativas de tratamiento en la onicomycosis, algunas se encuentran en investigación y otras corresponden a reporte de casos, tales como: Terapia fotodinámica y terapias láser como el Nd:Yag (neodimio-itrio-aluminio-granate). Sin embargo, estos tratamientos se consideran aún experimentales, no existen ensayos controlados sobre su eficacia y no se encuentran aprobados por la FDA.

JUSTIFICACIÓN:

La onicomycosis es una onicopatía crónica que se encuentra dentro de las micosis superficiales más frecuentes en México. En nuestro país sólo existe una guía práctica para prevención, diagnóstico y tratamiento de las micosis superficiales realizada por

el Instituto Mexicano del Seguro Social, el inconveniente de ésta, es que no es exclusiva de onicomycosis, se usa dentro de la institución y no está indexada. En México no existe una guía de práctica clínica basada en evidencias científicas que incluya diagnóstico y tratamiento para el manejo de la onicomycosis. Es por ello que se decidió realizar una revisión reciente y adaptación de las guías existentes en la literatura nacional e internacional más para proveer una herramienta útil y práctica que facilite el diagnóstico y el tratamiento de ésta entidad.

OBJETIVO GENERAL:

Promover el uso de la mejor evidencia científica en el diagnóstico y tratamiento de la onicomycosis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Identificar y familiarizarse con los métodos que existen para el diagnóstico de onicomycosis.

Determinar la posología, los beneficios y los riesgos (eventos adversos e interacciones medicamentosas) que pueden presentarse con cada una de las terapéuticas.

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Diagnóstico

- Examen directo
- Cultivo
- Estudio histopatológico
- PCR
- PCR-RFLP

Monoterapia tópica

- Amorolfina
- Ciclopirox

Monoterapia sistémica

- Griseofulvina
- Ketoconazol
- Terbinafina

- Fluconazol
- Itraconazol

Terapia combinada

- Terbinafina + ciclopirox
- Terbinafina+ amorolfina
- Itraconazol + amorolfina

Terapias adyuvantes

- Avulsión quirúrgica
- Avulsión química.
 - o Bifonazol / Urea
- Terapia fotodinámica.
- Luz de 870 7 930 nm
- Laser Nd-YAG 1064 nm

DIAGNOSTICO

Como en cualquier enfermedad el diagnóstico debe ser clínico sin perder de vista sus principales diagnósticos diferenciales.

Para la toma de la muestra para estudio micológico, es necesario tomar en consideración que en los casos en los que se haya iniciado tratamiento antimicótico tópico, éste debe ser suspendido al menos 2 semanas e idealmente 4 semanas previas a la toma de la muestra. En la terapia oral se debe de tener un período de lavado mínimo de 4 semanas.

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo del estudio fue evaluar diferentes métodos útiles en el diagnóstico de onicomiosis en 105 pacientes, así como comparar su sensibilidad y especificidad.</p> <p>Los métodos empleados en éste estudio fueron: muestras con hidróxido de potasio (KOH), examen directo con blanco de calcoflúor, cultivo, y biopsia con tinción de PAS.</p> <p>La sensibilidad del examen directo con KOH fue de 80%, de el cultivo de 59% y la biopsia con PAS 92 %. Tanto el KOH como la</p>	<p>Ref - 1</p>
--	----------------

<p>biopsia fueron más sensibles que el cultivo (P de .00002), la biopsia fue más sensible que el KOH (P de 0.03). En el examen directo con KOH la especificidad fue de 72%, en el cultivo fue de 82%, y de 72 % en la biopsia. El valor predictivo positivo (VPP) calculado para los diferentes métodos fue el siguiente: 88 % para el KOH, 90 % en el cultivo, y en la biopsia del 89.7%. La biopsia con PAS es el método más sensible para el diagnóstico de onicomicosis. Está indicada si los métodos convencionales han sido negativos y hay una sospecha clínica de onicomicosis. (Weinberg J. 2005)</p>	<p>NE II-i</p>
--	----------------

<p>Evidencia</p> <p>En éste estudio comparativo, el objetivo fue identificar la sensibilidad de métodos diagnósticas en onicomicosis en 63 pacientes. Los pacientes fueron clasificados clínicamente en las siguientes variantes clínicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Onicomicosis distrófica total con cambios en la coloración (59 pacientes). 2.- Onicomicosis subungueal distal y lateral (1 paciente) 3.- Onicomicosis blanca superficial (3 pacientes). <p>Se tomaron 59 muestras de las uñas de los pies y 4 de las manos, las cuales se les realizó examen directo con KOH, con tinción fluorescente y con chlorazol black E, cultivo en medio de Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida (Mycosel), examen histopatológico con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) (PATHPAS). A 47 pacientes (75%) se estableció el diagnóstico de onicomicosis, los 16 restantes fueron negativos y presentaban aspecto clínico sugerente de de onicomicosis El examen con chlorazol black E fue positivo en 25 pacientes, se mostró una sensibilidad del 53% y un VPN de 42% El cultivo con mycosel fue positivo en 15 pacientes, con una sensibilidad del 32% y un VPN del 33%. El examen histopatológico con PAS fue positivo en 40 pacientes, con una sensibilidad del 85% y un valor predictivo negativo (VPN) de 70%.</p> <p>Fórmula de chlorazol black E Chlorazol black E 0.1% Hidróxido de potasio 5% Dimetilsulfóxido 10% Agua purificada q.s. (Lawry.2000)</p>	<p>Ref. - 2</p> <p>NE II-i</p>
---	--------------------------------

<p>Evidencia En un estudio donde se incluyeron 96 pacientes con sospecha de onicomicosis fueron evaluados con examen directo, cultivo y estudio histopatológico. Los pacientes fueron incluidos en 3 grupos: onicomicosis subungueal distal y lateral, onicomicosis blanca superficial, y onicomicosis distrófica total. Las muestras obtenidas de cada paciente fueron divididas en 3 grupos para la realización de diversas pruebas como: examen directo con KOH, cultivo y estudio histopatológico. El diagnóstico de onicomicosis fue confirmado en 47 pacientes (48.9%). El estudio histopatológico resultó ser la prueba de diagnóstico más sensible, con un 80.8 %, seguido por el examen directo con 76.5 y por último el cultivo con 53.2%. La combinación del examen histológico y examen directo resultó ser el método combinado con mayor sensibilidad (97.8 %). (Karimzadegan M. 2006)</p>	<p>Ref. – 3 NE II-i</p>
--	----------------------------------

<p>Evidencia En éste estudio se evaluó el costo-beneficio de los métodos diagnósticos más comunes en onicomicosis en 204 pacientes: examen directo con hidróxido de potasio (KOH), realizado por un dermatólogo (KOH-CLINIC) y un técnico de laboratorio (KOH-LAB); KOH con dimetilsulfóxido (KOH-DMSO), con clorazol negro E (KOH-CBE), el cultivo y el examen histopatológico con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS). La biopsia con tinción de PAS fue el método más sensible con el 98.8%, fue significativamente más sensible que las otras pruebas. El examen directo de KOH con chlorazol black E presentó una sensibilidad del 94.3%, el KOH valorado por el dermatólogo (KOH CLINIC) una sensibilidad de 90.9 %, el KOH-LAB de 87.8, el KOH con DMSO de 79.5. Aunque la biopsia con PAS y el KOH-CBE son pruebas que tienen una sensibilidad similar para el diagnostico de onicomicosis, el KOH-CBE posee un mayor costo-beneficio. (Lilly K. 2006)</p>	<p>Ref. – 4 NE II-i</p>
---	----------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo del estudio fue comparar las diferentes pruebas diagnósticas de onicomicosis, las pruebas que se emplearon fueron: examen directo con KOH, el cultivo, y el estudio histopatológico con tinción de PAS.</p> <p>Se incluyeron a 350 pacientes con sospecha de onicomicosis, 124 mujeres y 226 hombres, con un rango de edad de 2 a 88 años. Se interrumpió el tratamiento antimicótico por lo menos 2 semanas antes de la toma de las muestras. Se obtuvieron 387 muestras, de las cuales, 382 correspondieron a uñas de los pies y 5 a la de las manos.</p> <p>De las 387 uñas analizadas, 156 (40.3%) fueron positivas en el examen directo con KOH, en 100 (25.8) hubo crecimiento en el cultivo y en 182 pacientes (47.0%) el estudio histopatológico fue positivo.</p> <p>En conclusión el examen histológico presento la mayor tasa de resultados positivos ($P < 0.05$) (Reisberger E. 2003)</p>	<p>Ref. - 5</p> <p>NE II-i</p>
--	--------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de éste estudio fue determinar la sensibilidad de diferentes métodos para el diagnóstico de onicomicosis, tales como: examen directo, cultivo y biopsia con tinción de PAS.</p> <p>Se incluyeron a 101 pacientes, 61 hombres y 40 mujeres con sospecha clínica de onicomicosis, el rango de edad fue de 16 a 80 años, con un promedio de 45.2 años.</p> <p>Se les realizó examen directo, cultivo en medio de Sabouraud y sin antibióticos y estudio histopatológico con tinción de PAS.</p> <p>El examen directo fue positivo en 54 pacientes (53%), el cultivo micológico en 35 pacientes (35%) y el estudio histopatológico con tinción de PAS en 76 pacientes (75%).</p> <p>La evidencia de infección fúngica se encontró en 84 muestras y se realizó por lo menos en uno de los tres métodos diagnósticos. Tomando éstas 84 muestras positivas por alguno de los métodos diagnósticos, el estudio histopatológico tuvo una sensibilidad del 90%, la cual fue significativa comparada con el KOH (64%) y el cultivo (42%).</p> <p>(Shenoy M. 2008)</p>	<p>Ref. - 6</p> <p>NE II-i</p>
--	--------------------------------

<p>Recomendación. A pesar de que el diagnóstico de onicomicosis es fácil, se deben de tener en cuenta los diagnósticos diferenciales. En la toma de la muestra se debe considerar la variedad clínica de onicomicosis. En la variedad distal se debe de tomar a nivel subungueal, lo más pegado al lecho, la cantidad es importante ya que se debe tener suficiente material para examen directo y cultivo. El examen directo puede realizarse con bisturí o con curetas. Para el examen directo se debe emplear KOH del 20 o 30% para disolver la queratina, al cual se le puede adicionar dimetilsulfóxido para tener una mejor observación. El examen directo se debe de realizar en todo paciente con datos clínicos de onicomicosis, es un método económico, fácil de realizar, seguro y no invasivo, que debe ser realizado e interpretado por personal experimentado. Hay que recordar que el examen directo puede dar falsos negativos (cuando están en tratamiento antimicótico tópico o sistémico, se debe esperar el tiempo de lavado que varía de 2 a 4 semanas) y que en ocasiones es necesario realizar un nuevo examen directo. El cultivo también es un método de bajo costo y no invasivo que nos va a proporcionar en cierto porcentaje el agente causal de la onicomicosis. La desventaja del cultivo es su tiempo incubación, que es hasta de 4 semanas en los dermatofitos, a diferencia de <i>Cándida</i> o de mohos no dermatofitos es de una semana en promedio.</p> <p>El estudio histopatológico es el método que ha demostrado el más alto valor predictivo positivo.</p> <p>El estudio histopatológico como en muchas enfermedades es el estándar de oro, pero desafortunadamente es un estudio invasivo, que en el caso de las onicomicosis no debe ser empleado de de primer instancia.</p>	<p>B</p> <p>B</p>
--	---------------------------------

<p>Evidencia El objetivo de éste estudio fue determinar el porcentaje de especies fúngicas detectadas por la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y compararla con el examen directo, el cultivo y el estudio histopatológico. Se analizaron 550 muestras de uñas de 550 pacientes que mostraban datos clínicos sugerentes de onicomicosis. Todas las muestras fueron estudiadas con KOH, cultivo, estudio histopatológico y PCR. El examen directo con KOH presentó una positividad en 222 pacientes, lo que representó un 40%, en los cultivos hubo crecimiento de dermatofitos 114 muestras (36%), el estudio</p>	<p>Ref. – 7</p> <p>NE II-i</p>
--	--------------------------------

<p>histopatológico fue positivo en 296 (54%) y la PCR en 203 (37%). En el estudio se encontraron 200 muestras negativas para cualquiera de las muestras.</p> <p>En la prueba de PCR se aislaron 65 dermatofitos de 66. No hubo positividad para mohos no dermatofitos ni levaduras. (Litz C. 2010)</p>	
<p>Evidencia</p> <p>El objetivo fue evaluar por reacción en cadena de la polimerasa, la secuenciación de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP) basado en 28S rDNA para identificación de hongos en uñas en comparación con los cultivos.</p> <p>Se obtuvieron muestras de los pacientes con sospecha clínica de onicomicosis</p> <p>En este estudio se obtuvieron exámenes directos positivos en 410 uñas. Los resultados se compararon con cultivos fúngicos obtenidos previamente en agar Sabouraud.</p> <p>La identificación con PCR de los hongos en las uñas permitieron validar los resultados obtenidos en los cultivos,</p> <p>Este método tiene la capacidad de identificar a los mohos no dermatofitos se pueden encontrar como agentes infecciosos de onicomicosis o ser contaminantes transitorios.</p> <p>En este estudio de 410 muestras se encontró un sólo agente infeccioso usando el RFLP en el 75% de las muestras (309), infecciones mixtas en el 11% (45) y resultados negativos en el 14% (56).</p> <p>La especificidad de los cultivos en Sabouraud fue de 81% para <i>Fusarium</i> spp, 71% para <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>, 52% para <i>Aspergillus</i> spp. y 63% para <i>Candida</i> spp.</p> <p>También fue posible identificar a hongos infectantes cuando el examen directo fue positivo pero el cultivo negativo.</p> <p>La prueba PCR-RFLP mejora la sensibilidad para la detección de hongos en las uñas.</p> <p>Es una prueba rápida y fiable de identificación molecular que se puede utilizar de forma rutinaria, presenta ventajas en comparación con los cultivos ya que permite la elección del tratamiento antifúngico de forma rápida. (Bontems O. 2009).</p>	<p>Ref. - 8</p> <p>NE II-i FR C</p>

Recomendación.	
----------------	--

<p>La PCR es una de las técnicas más sofisticadas pero continúan siendo de costo elevado, e inaccesibles en la mayoría de los pacientes, además presenta el inconveniente de que es necesario tener las instalaciones adecuadas así como un personal experimentado.</p>	<p>C</p>
---	-----------------

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con agentes tópicos, los cuales proveen buena eficacia y seguridad, pero su uso en forma de monoterapia solo consigue curación en un porcentaje bajo.

Considerar que el uso de los agentes tópicos requiere largos periodos de tratamiento y la adherencia es baja en la mayoría de los pacientes. G1

En el caso de antifúngicos con vehículo en laca, tienen una buena penetración en la lámina ungueal y al combinarlos con tratamiento sistémico han dado buenos resultados. Su efectividad varía de acuerdo a los siguientes factores:

Penetración: Existen estudios clínicos en los que se demuestra que tanto el ciclopirox como la amorolfina penetran la uña excediendo las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC).

La concentración mínima inhibitoria (MIC) para amorolfina es de 0.236 microgramos por mililitro comparado con ciclopirox en donde la MIC es de 0.430 microgramos por mililitro para el desarrollo de *Trichophyton rubrum*.

Persistencia: Después de alcanzar la zona subungueal, la amorolfina persiste a una concentración de 15.2 microgramos/mililitro, lo cual es mucho más alto de lo que se necesita para erradicar a *trichophyton rubrum* por al menos 2 semanas después de haber suspendido el medicamento, tiene una persistencia mayor que el ciclopirox.

La amorolfina ha demostrado una actividad fungicida y fungistática en contra de dermatofitos

Es importante antes de describir a cada uno de los antimicóticos en el tratamiento de onicomycosis considerar dos conceptos importantes

Curación clínica: Cuando la uña se encuentra clínicamente sana y permanece así hasta 6 meses después de haber iniciado el tratamiento.

Curación micológica: Cuando el examen directo y cultivo son negativos después de haber terminado el tratamiento.

Tratamiento para dermatofitos Amorolfina

<p>Evidencia</p> <p>La amorolfina 5% en solución (laca), actúa en 2 diferentes enzimas involucradas en las síntesis de ergosterol, los estudios con microscopia electrónica muestran que es un potente fungicida y fungistático que modifica la morfología de las hifas y su ventaja es que en algunos países como España, Francia y Alemania está aprobada su aplicación de 1 vez a la semana.</p>	<p>Ref-G3</p>
---	---------------

<p>En un estudio donde se comparó la amorolfina vs ciclopirox en laca se encontró una mejoría significativa con el uso de amorolfina con una P< de 0.05 después de 6 meses de tratamiento. (Halmy K. 2003)</p> <p>El objetivo de éste estudio fue comparar la eficacia y la tolerabilidad de monoterapia de amorolfina o ciclopirox en laca.</p> <p>Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, aleatorizado en 174 pacientes con onicomycosis sin involucro de la matriz en manos y pies el cual comparó amorolfina en laca al 5% y ciclopirox al 8%.</p> <p>Al final del tratamiento (6 o 12 meses) la tasa de curación clínica fue de 34.4% en el grupo de amorolfina y de 23.6% en el grupo de ciclopirox. La tasa de curación micológica fue de 78.4% y 75% respectivamente. Seis meses de seguimiento de tratamiento mostró eficacia clínica estadísticamente significativa con una P<.05) para amorolfina en laca (39.2%) con respecto a ciclopirox (27.7%). La mayoría de los pacientes evaluados con amorolfina en laca tuvieron una efectividad mayor que a los que se les administro ciclopirox.</p> <p>En este estudio se demostró que la amorolfina al 5% en laca presento una eficacia superior significativa con respecto a ciclopirox laca en el tratamiento de onicomycosis sin invasión de la matriz ungueal. La seguridad y la tolerabilidad en los dos grupos de tratamiento fue bueno.</p>	<p>Ref.- G3</p> <p>NE II- ii</p>
---	--

<p>Evidencia</p> <p>En Julio 2007, un metanálisis reportó los resultados de estudios clínicos para el tratamiento tópico de onicomycosis. Se incluyeron 67 estudios aleatorizados controlados realizados hasta marzo del 2005. Seis de ellos proporcionan evidencia de que el ciclopirox tópico tiene bajas tasas de curación y que la amorolfina es más efectiva. (Crawford F. 2007)</p>	<p>Ref 9.</p> <p>NE I</p>
---	---------------------------

<p>Recomendación</p>	
----------------------	--

<p>La amorolfina posee amplio espectro, éste incluye dermatofitos, levaduras del género <i>Cándida</i>, y mohos no dermatofitos como <i>Scytalidium dimidiatum</i> y <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>.</p> <p>Se recomienda el uso de amorolfina en laca principalmente en las onicomiosis blanca superficial, subungueal distal, con compromiso menor del 50%, con afección de una a tres uñas y en onicomiosis por <i>Cándida</i> con afección distal.</p> <p>Debido a su afinidad por el queratinocito que le confiere un efecto de depósito es suficiente administrar la laca una vez a la semana, aunque hay estudios que avalan que el resultado es superior cuando se utiliza dos veces por semana.</p> <p>Se recomienda la aplicación de amorolfina en laca al 5% como antimicótico tópico para onicomiosis en comparación con ciclopirox laca al 8%, ya que amorolfina en laca al 5% presenta mejores tasas de comparación en éste metanálisis, además de que la aplicación de esta es de una vez a la semana en comparación de el ciclopirox se aplica diariamente.</p>	<p>A</p> <p>A</p>
<p>Evidencia</p> <p>De Octubre de 1985 a Octubre de 1989 se observaron 727 pacientes con onicomiosis, los cuales fueron tratados por 6 meses con amorolfina en laca al 2 y 5%, una a dos veces por semana.</p> <p>Estudio multicéntrico donde 695 pacientes fueron tratados, además de 32 pacientes que se incluyeron de series pequeñas.</p> <p>Resultados</p> <p>De los 727 pacientes, 352 se trataron con amorolfina en laca al 5% una vez por semana, 282 con amorolfina al 5% dos veces a la semana y los 93 restantes con amorolfina al 2% una o dos veces a la semana.</p> <p>La eficacia se evaluó sólo en 417 de 695 pacientes.</p> <p>Se realizaron 428 evaluaciones de onicomiosis de las manos y de los pies, se dividieron en grupos de tratamiento: 49 pacientes con amorolfina al 2% una vez por semana, 213 al 5% una vez por semana y 166 al 5% dos veces por semana.</p> <p>En el primer estudio 16.3 % presentaron curación, 38.8% mostraron mejoría con amorolfina al 2% una vez por semana, con amorolfina al 5% presentaron curación un 35.8% y mejoría 24.5 %. En el segundo estudio hubo una curación de 45.6% y mejoría de 23.8% en el grupo de amorolfina 5% una vez por semana y de 51.8% y 21.7% en el de amorolfina al 5% dos veces por semana.</p>	<p>Ref-G1 Y Ref. 10</p> <p>NE I</p>

(ZAUG 1992)	
-------------	--

<p>Evidencia</p> <p>En un estudio multicéntrico en donde se comparó la aplicación de amorolfina una vez a la semana contra 2 veces por semana durante 3 meses. En el grupo donde se aplicó una vez a la semana se encontró curación clínica en 73 pacientes (45.6 %) con una mejoría en 23.8%, sin respuesta en 49 pacientes (30.6%). En el grupo donde se aplicó dos veces por semana, 86 pacientes presentaron curación clínica (51.8%), 21.7% tuvo mejoría y 44 pacientes (26.5%) no tuvieron respuesta (Reinel. 1992).</p>	<p>Ref. - G1</p> <p>NE II-ii</p>
--	----------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>La laca de amorolfina al 5% aplicada una vez a la semana fue más efectiva que la del 2%. La aplicación de amorolfina en laca al 5 % dos veces a la semana tuvo mejores tasas de curación en comparación a la aplicación de amorolfina en laca al 5% una vez a la semana.</p> <p>La dosis recomendada en pacientes con onicomicosis debida a dermatofitos, levaduras del género Candida y mohos no dermatofitos es la aplicación de amorolfina en laca al 5% una a dos veces a la semana hasta la curación clínica, generalmente 6 meses para las onicomicosis de las uñas de las manos y 12 meses para la onicomicosis de las uñas de los pies.</p>	<p>B</p> <p>B</p>
---	-------------------

<p>Evidencia</p> <p>Un consenso internacional (Lecha et al) recomienda el uso de monoterapia tópica en uñas con afección menor del 50% y si la matriz no esté afectada.</p>	<p>Ref.- G1</p> <p>NE III</p>
---	-------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la aplicación de amorolfina en laca al 5% en onicomicosis con afección menor al 50% sin compromiso matricial</p>	<p>FR C</p>
--	-------------

Ciclopirox en laca al 8%

<p>Evidencia</p> <p>Seis estudios aleatorizados que se evaluaron dentro del metanálisis indicaron que el ciclopirox tiene un índice bajo de curación, y que la amorolfina es superior. (Crawford F. 2007)⁹</p> <p>En los estudios con ciclopirox laca al 8% en comparación con placebo, se encontró que la tasa de fracaso en el tratamiento con ciclopirox fue de 64%. Esto demuestra que el ciclopirox tiene un bajo porcentaje de curación en comparación con la amorolfina en laca.</p>	Ref - 9 NE IV
--	----------------------

<p>Evidencia</p> <p>Se realizaron 2 estudios doble ciego, aleatorizados, donde se evaluó el uso de ciclopirox solución laca al 8% en el tratamiento de onicomicosis causada por dermatofitos en Estados Unidos y otros 13 estudios realizados en diversos países del mundo, entre los que se encontraban Brasil, México y Argentina.</p> <p>Estudios en Estados Unidos.</p> <p>A los pacientes se les realizó el diagnóstico clínico y micológico de onicomicosis con afección del 20 al 65 %.</p> <p>El tratamiento se aplicó por un periodo de 48 semanas diariamente, el procedimiento de aplicación consistía en cubrir con la laca la totalidad de la uña, extendiéndose 5 mm de la piel circundante. Esta solución se aplicaba sobre la capa previa y cada 7 días se retiraban con alcohol isopropílico. La evaluación clínica se realizó cada 4 semanas, la micológica y fotográfica se realizaron cada 12 semanas durante un periodo de 48 semanas.</p> <p>En el primer estudio, 223 pacientes se seleccionaron de manera aleatoria para recibir diferentes tratamientos.</p> <p>El primer grupo con 112 pacientes recibió ciclopirox, el segundo grupo con 111 pacientes recibió tratamiento con placebo, 89 pacientes (79.5%) finalizaron el tratamiento en el grupo 1 y 84 (75.7%) en el grupo 2.</p> <p>En otro estudio se incluyeron 237 pacientes, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo uno con 119 pacientes recibió tratamiento con ciclopirox y el grupo 2 con 118 pacientes recibió tratamiento con placebo. Terminaron el estudio 97 pacientes (80.7%) en el grupo 1 y 94 (79.7%) en el grupo 2.</p> <p>Eficacia.</p> <p>En el primer estudio la curación micológica (examen directo y cultivo negativos) fue de 29% (30/105) con ciclopirox laca y 11% (12/106) con</p>	Ref.- 11 NE II-ii.
---	---------------------------------

<p>placebo, la curación clínica y micológica se presento en 5.5% (6/110) y 0.9% (1/109) respectivamente. los cultivos fueron negativos en 94 de 112 pacientes, que corresponde al 84% en los pacientes tratados con ciclopirox y en 41 de 111 pacientes lo que representa 37%</p> <p>En el segundo estudio en el grupo de ciclopirox la curación clínica fue de 36% (41/115 pacientes), la curación clínica y micológica fue de 8.5% (10/118 pacientes), los cultivos fueron negativos en 84% (100/119). En el grupo con placebo la curación clínica fue de 9% (10/114 pacientes), la curación clínica y micológica fue de 0 (0/117 pacientes), con cultivos negativos en 52 de 118 pacientes, que corresponde a 44%.</p> <p>Estudios realizados en Europa (Alemania, Francia, Finlandia y Austria), Asia (Corea), América del norte (México) y Sudamérica (Argentina y Brasil).</p> <p>Se realizaron 13 estudios en donde se empleó ciclopirox para el tratamiento de onicomycosis de manos y pies en Europa (Alemania, Francia, Finlandia y Austria), Asia (Corea), América del norte (México) y Sudamérica (Argentina y Brasil).</p> <p>El régimen de tratamiento fue variado, en la mayoría de los estudios la aplicación fue diaria y en otros se aplicó 2 a 3 veces por semana durante el curso del tratamiento.</p> <p>La duración del tratamiento fue de 24 semanas en comparación de 48 semanas del tratamiento utilizado en los EUA.</p> <p>En el seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento se observo que los efectos clínicos benéficos fueron mantenidos en la mitad de ellos, en un periodo de 1 a 7 meses.</p> <p>La tasa de recaídas fue del 20.7% hasta los 6 meses después de suspender la terapia. (Gupta A. 2000)</p>	
--	--

<p>Evidencia</p> <p>La onicomycosis es un padecimiento que presenta un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.</p> <p>Se reporta el caso de un paciente de 75 años de edad con onicomycosis que fue tratado exitosamente con ciclopirox en laca al 8%. El primer antifúngico tópico aprobado por la FDA en el tratamiento de éste padecimiento. (Galitz).</p>	<p>Ref - 12</p> <p>NE IV</p>
---	------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>El ciclopirox en laca ha demostrado eficacia contra especies de Candida y algunos mohos no dermatofitos en estos estudios.</p> <p>La mayor eficacia de ciclopirox en laca al 8% se presento en el régimen de 2 a 3 veces por semana por un periodo de 24 a 48 semanas.</p>	<p>FR C</p>
---	-------------

<p>Ciclopirox al 8% en laca presento mayor efectividad con respecto al placebo en el tratamiento de onicomycosis causado por <i>T. rubrum</i>.</p> <p>La respuesta al tratamiento con ciclopirox fue evidente en la curación micológica, en la curación clínica o mejoría importante después de 6 meses de tratamiento.</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de esta investigación fue evaluar la eficacia y seguridad de ciclopirox en laca en el tratamiento de onicomycosis.</p> <p>Participaron 40 pacientes que presentaban onicomycosis subungueal distal-lateral y onicomycosis subungueal lateral en 2 a 4 uñas de los pies.</p> <p>Los pacientes fueron tratados con ciclopirox en laca una vez al día por 9 meses. Cada semana el ciclopirox era removido con acetona. La revisión clínica de la uña, examen directo con KOH y cultivo fueron realizados al inicio, a los 3, 6 y 9 meses por el mismo investigador.</p> <p>La respuesta clínica del tratamiento fue evaluado con base en los cambios ungueales desde el inicio del estudio por una puntuación, de acuerdo a la mejoría observada: curación clínica y micológica 4; mejoría clínica marcada de > del 75% de la uña afectada 3; mejoría moderada del 50-75% 2; mejoría leve del 25 al 49% 1 y falla al tratamiento que fue determinada con < del 24% 0.</p> <p>Resultados</p> <p>En éste estudio terminaron el tratamiento de 12 meses 36 de 40 pacientes. Los resultados después de 9 meses de tratamiento fueron los siguientes: una curación clínica y micológica en 8 de 36 (22%), 5 de 36 (14%) tuvieron una mejoría clínica importante, además de una curación micológica, en 9 de 36 pacientes se observó una mejoría leve y en 3 una mejoría moderada. En 8 de 12 pacientes (66%), de los cuales 6 pacientes tuvieron mejoría leve y 2 mejoría moderada en el examen clínico, el examen directo y cultivo positivos. No mostraron mejoría once de 36 pacientes (31%), además de tener un cultivo positivo al final del estudio.</p> <p>No se reportaron eventos adversos. (Shemer A.)</p>	<p>Ref - 13</p> <p>NE IV</p>
--	------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>El ciclopirox un amplio espectro de acción contra dermatofitos, <i>Cándida spp</i> y <i>Scopulariopsis</i>, por lo que se debe de administrar principalmente en onicomycosis subungueal distal y lateral, onicomycosis blanca superficial y onicomycosis por <i>cándida</i> con afección distal, se recomienda la aplicación</p>	<p>C</p>
---	----------

diaria de ciclopirox por un período de 48 a 60 semanas.	
---	--

TERAPIA SISTÉMICA

Los antifúngicos orales tienen mayor efectividad que los tratamientos tópicos, pero tienen mayor riesgo de eventos adversos y de interacciones con otros fármacos, además de ser más costosos.

En la actualidad hay 3 medicamentos sistémicos aprobados por el Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de onicomiosis: Terbinafina, itraconazol y griseofulvina. Pero existen otras dos que están permitidas para su tratamiento, que son ketokonazol y fluconazol.

GRISEOFULVINA

Evidencia	Ref. – 14
Metanálisis	NE I
<p>El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia de los antimicóticos a largo plazo a través de una revisión crítica de la literatura.</p> <p>Se realizó una revisión de la literatura hasta el mes de junio del año 2000 usando palabras clave como: onicomiosis, tratamiento o terapia, amorolfina, ciclopiroxolamina, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol y terbinafina.</p> <p>Se seleccionaron estudios con resultados a largo plazo (ej. más de un año después de haber iniciado el tratamiento).</p> <p>Se identificaron 15 estudios en los cuales los resultados del tratamiento estuvieron disponibles después de 48 semanas, se evaluó también un estudio sobre mohos no dermatofitos, así como otro en donde usaron la terapia combinada de amorolfina y terbinafina.</p> <p>Con el fin de comparar los datos disponibles, se centraron en los resultados del examen micológico.</p> <p>Debido a que los resultados de examen directo y cultivo no estuvieron disponibles en todos los estudios, los autores tomaron en cuenta el resultado de los cultivos.</p> <p>Con el fin de evitar el sesgo de selección que resulta de seguir sólo un grupo seleccionado de pacientes en el estudio clínico, se utilizaron dos grupos para el análisis (grupo 1 y grupo 2).</p> <p>Resultados</p> <p>La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.</p> <p>Resultados micológicos (Tasas de curación)</p> <p>Terbinafina en grupo 1 de 64 a 90% y el grupo 2 de 62 a 94%.</p> <p>Itraconazol en el grupo 1 de 32 a 52% y en el grupo 2 de 47% a 76%.</p> <p>Fluconazol en el grupo 1 de 26% a 55% y en el grupo 2 de 81% a 96%.</p>	

<p>Ketoconazol en el grupo 1 de 11% y el grupo 2 de 43%. Griseofulvina en el grupo 1 de 43% en el grupo 2 de 71%. Hubo pocos datos disponibles para ver la eficacia a largo plazo del itraconazol; a 18 meses las tasas de curación micológica fueron de 33 a 42% y no se pudo calcular a los dos años. No hubo datos más allá de 18 meses con fluconazol, ketoconazol y griseofulvina. Las tasas de curación producidas con terbinafina a los 18 meses, 2 y 3 años fueron superiores a las obtenidas con los otros fármacos en el tratamiento de onicomiosis dermatofítica. Esto fue confirmado por el único estudio comparativo, en el cual muestra una mayor tasa de curación para terbinafina en comparación con itraconazol. Suspendieron el tratamiento por eventos adversos el 8% de los pacientes tratados con ketoconazol y el 16% de los tratados con griseofulvina. En 6 estudios con terbinafina el tratamiento se suspendió por eventos adversos en el 9%, 10%, 3.5%, 8.6%, 2.5% y 8% de los casos. Con respecto al itraconazol el tratamiento se suspendió en un 3.2% y con fluconazol el porcentaje de eventos adversos fue de 3.3%, 3.5 y de 7% en tres estudios realizados. El aumento de los niveles de transaminasas se presentó en 3.7% y 7.1% de los pacientes que tomaron ketoconazol, en 2% en los que se administro fluconazol y 2.7% en los que recibieron terbinafina. (Cribier B, 2001)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis Material y Métodos. En una búsqueda en Medline, se incluyeron artículos publicados hasta Marzo del 2000, se utilizaron varios términos como: “onicomicosis”, “terbinafina”, “estudios aleatorizados” y “revisiones”. En éste metanálisis sólo se incluyeron estudios con diseño doble-ciego, con asignación en grupos aleatorios para su tratamiento. La eficacia de terbinafina fue comparada con placebo, itraconazol o griseofulvina en el tratamiento de onicomiosis. En éste metanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados se encontraron 2 estudios que comparan la eficacia y seguridad de la terbinafina en 185 pacientes versus griseofulvina en 190 pacientes. En el estudio de Hofmann y cols se administró terbinafina 250 mg /día por 24 semanas y se administro griseofulvina a una dosis de 1000 mg /día por un período de 48 semanas. Las tasas de curación fueron de 81% para terbinafina y de 62 % para griseofulvina. En otro estudio realizado Haneke se administraron terbinafina o griseofulvina por un periodo de 12 semanas, en éste estudio la dosis de terbinafina fue de 250mg/día y la de griseofulvina fue de 500 mg/día.</p>	<p>Ref – 15 NE I</p>
---	--------------------------------

<p>La curación micológica al final del estudio fue de 90% para terbinafina y 64 % para griseofulvina. Terbinafina produjo una tasa altamente significativa de curación micológica (examen directo y cultivos negativos) en 24 semanas comparado con la griseofulvina. (Haugh M, et al. 2002)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Revisión Sistemática</p> <p>El objetivo fue identificar la evidencia con respecto a la eficacia del tratamiento oral para la onicomycosis de los pies.</p> <p>Se realizó una búsqueda en 5 bases de datos hasta marzo del 2000: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Bath Information and data Services (BIDS), y en Cochrane Controlled Trials Register.</p> <p>Criterios de selección</p> <p>Se consideraron todos los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron tratamientos por vía oral para onicomycosis de los pies producida por dermatofitos.</p> <p>Se realizó examen directo y cultivo para obtener las tasas de curación micológica.</p> <p>Se definió la curación micológica como resultados negativos en el examen directo y ausencia de crecimiento de dermatofitos en los cultivos.</p> <p>Para cada estudio se calcularon las tasas de curación en el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p> <p>Resultados</p> <p>Tasas de curación micológica y efectividad</p> <p>Griseofulvina vs Itraconazol</p> <p>Tres estudios compararon la efectividad de itraconazol y griseofulvina, se observaron tasas bajas de curación. En dos estudios con 80 pacientes se administró griseofulvina a dosis de 500 mg/día e itraconazol a dosis de 100 mg/día, los dos fueron administrados por 24 a 36 semanas, no se observaron diferencias en los resultados con éstos dos medicamentos.</p> <p>En otro estudio realizado por Walsoe y cols reportaron que de 19 pacientes a los cuales se les administro uno u otro medicamento, ninguno tuvo curación. Mientras que en 61 pacientes en el estudio de Piepponen tuvo tasas de curación de 30% con griseofulvina y 36 % con itraconazol.</p> <p>Korting en un estudio con 108 pacientes comparó 2 dosis de griseofulvina (660 mg/día y 990 mg/día) vs 100 mg/día de itraconazol administrados por 18 meses. Las tasas de curación fueron de 6% en los dos grupos con griseofulvina y de 8% con itraconazol.</p> <p>Griseofulvina vs Terbinafina.</p> <p>Dos estudios compararon 250 mg/día terbinafina y 1000 mg/día griseofulvina por 6 a 12 meses de tratamiento, en éstos se concluyó que terbinafina 250 mg/día es superior en resultados a 12 y 18 meses.</p>	<p>Ref. – 16</p> <p>NE I</p>
---	----------------------------------

<p>Faergenann comparo la dosis de 250 mg/día de terbinafina administrada por un periodo de tres meses, éste medicamento mostró tasas de curación de 84% vs la griseofulvina que se administró diariamente a una dosis de 500 mg/día, con una tasa de curación del 45%.</p> <p>Griseofulvina vs Ketoconazol. El ketoconazol a dosis de 200 mg/día durante un período de 6 a 11 meses presentó tasas de curación bajas. No se observaron diferencias significativas en las tasas de curación de los 3 tratamientos. Conclusión. Basado en las tasas de curación micológica en ésta revisión sistemática, el régimen continuo con terbinafina 250 mg/día es la terapia oral más efectiva para el manejo a largo plazo de onicomicosis dermatofítica de los pies. (Crawford F).</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>En los 36 estudios incluidos en éste metanálisis evaluaron la eficacia de medicamentos antifúngicos orales como: terbinafina, itraconazol (en pulsos y continuo), fluconazol y griseofulvina para el tratamiento de onicomicosis de los pies. Los investigadores realizaron una búsqueda en MEDLINE (1966 a Noviembre del 2002) de estudios relevantes. Los estudios que se incluyeron en éste meta-análisis requirieron de un régimen de dosificación estándar aceptado, así como duración del tratamiento y el periodo de seguimiento.</p> <p>Régimen de tratamientos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terbinafina 250 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Itraconazol en pulsos. Tres a cuatro pulsos de itraconazol a dosis de 400 mg/día por una semana con tres semanas de descanso. • Itraconazol continuo. 200 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Fluconazol 150 mg semanal por un periodo de 3 a 12 meses. • Griseofulvina de 500 mg y 1000mg/día durante un período de 18 meses. <p>Periodos de seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los períodos de seguimiento se realizaron entre 36 a 72 semanas en pacientes tratados con terbinafina, fluconazol, itraconazol en terapia continua y pulsos. • El período de seguimiento en los pacientes que recibieron griseofulvina fue de 18 meses. <p>Se compararon los resultados de tasas de curación micológica de diferentes medicamentos antimicóticos en los primeros estudios vs el promedio del metanálisis de estudios clínicos controlados, con intervalo de confianza del</p>	<p>Ref. – 17 NE I</p>
---	-------------------------------

<p>95%.</p> <p>En dos estudios con 79 pacientes la tasa de curación micológica para terbinafina fue de $78 \pm 6\%$ vs $76 \pm 3\%$ en 18 estudios con 993 pacientes, con una $P = 0.68$.</p> <p>Para itraconazol en pulsos un estudio con 20 pacientes proporcionó una tasa de curación micológica del $75 \pm 10\%$ vs $63 \pm 7\%$ en 6 estudios con 318 pacientes, con una $P = 0.025$.</p> <p>En un estudio con 84 pacientes la tasa de curación micológica para itraconazol en terapia continua fue de $63 \pm 5\%$ vs $59 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1131 pacientes, con una $P = 0.47$</p> <p>En un estudio con 72 pacientes la tasa de curación micológica fue de $53 \pm 6\%$ para fluconazol vs $48 \pm 5\%$ en 3 estudios con 131 pacientes, con una $P = 0.50$.</p> <p>En dos estudios con 109 pacientes la tasa de curación micológica para Griseofulvina fue de $55 \pm 8\%$ vs $60 \pm 6\%$ en 3 estudios con 167 pacientes, con una $P = 0.41$.</p> <p>La respuesta clínica que se definió con la curación clínica o mejoría importante fue la siguiente:</p> <p>En un estudio con 45 pacientes se observó una curación clínica o mejoría importante de $69 \pm 7\%$ para terbinafina vs $66 \pm 5\%$ en 15 estudios con 1199 pacientes, con una $P = 0.33$.</p> <p>En un estudio con 59 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con itraconazol en pulsos de $81 \pm 5\%$ vs $70 \pm 11\%$ encontrada en 6 estudios con 329 pacientes, con una $P = 0.06$.</p> <p>En un estudio con 84 pacientes se mostró una curación clínica o mejoría importante de $63 \pm 5\%$ con itraconazol continuo vs a $70 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1135 pacientes con una $P = 0.20$</p> <p>En un estudio con 73 pacientes la curación clínica o mejoría importante con fluconazol fue de $77 \pm 5\%$ vs $45 \pm 21\%$ en 3 estudios con 132 pacientes, con una $P = 0.0001$.</p> <p>En un estudio con 41 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con griseofulvina de $2 \pm 2\%$; solo un estudio cumplía los criterios de inclusión).</p> <p>Las tasas de curación micológica de los estudios clínicos controlados son significativamente inferiores en comparación con estudios abiertos de terbinafina, itraconazol en pulsos y fluconazol.</p> <p>No hubo estudios abiertos de itraconazol en terapia continua y griseofulvina con criterios de inclusión adecuados.</p> <p>(Gupta)</p>	
--	--

<p>Recomendación</p> <p>No se recomienda el uso de griseofulvina en el tratamiento de onicomycosis ya que presenta un espectro de acción muy limitado que incluye solamente dermatofitos.</p>	
---	--

<p>Aunado a las bajas tasas de curación, una de las desventajas de griseofulvina es que no tiene efecto de depósito, debido a esto, el tratamiento debe ser empleado hasta que se haya resuelto completamente la onicomycosis, esto puede llevar de 12 a 18 meses para onicomycosis de los pies.</p> <p>La griseofulvina presenta un porcentaje superior de eventos adversos en comparación de los otros antimicóticos.</p>	E
---	---

KETOCONAZOL

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia de los antimicóticos a largo plazo a través de una revisión crítica de la literatura.</p> <p>Se realizó una revisión de la literatura hasta el mes de junio del año 2000 usando palabras clave como: onicomycosis, tratamiento o terapia, amorolfina, ciclopiroxolamina, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol y terbinafina.</p> <p>Se seleccionaron estudios con resultados a largo plazo (ej. más de un año después de haber iniciado el tratamiento).</p> <p>Se identificaron 15 estudios en los cuales los resultados del tratamiento estuvieron disponibles después de 48 semanas, se evaluó también un estudio sobre mohos no dermatofitos, así como otro en donde usaron la terapia combinada de amorolfina y terbinafina.</p> <p>Con el fin de comparar los datos disponibles, se centraron en los resultados del examen micológico.</p> <p>Debido a que los resultados de examen directo y cultivo no estuvieron disponibles en todos los estudios, los autores tomaron en cuenta el resultado de los cultivos.</p> <p>Con el fin de evitar el sesgo de selección que resulta de seguir sólo un grupo seleccionado de pacientes en el estudio clínico, se utilizaron dos grupos para el análisis (grupo 1 y grupo 2).</p> <p>Resultados</p> <p>La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.</p> <p>Resultados micológicos (Tasas de curación)</p> <p>Terbinafina en grupo 1 de 64 a 90% y el grupo 2 de 62 a 94%.</p> <p>Itraconazol en el grupo 1 de 32 a 52% y en el grupo 2 de 47% a 76%.</p> <p>Fluconazol en el grupo 1 de 26% a 55% y en el grupo 2 de 81% a 96%,</p> <p>Ketoconazol en el grupo 1 de 11% y el grupo 2 de 43%.</p>	<p>Ref. – 14</p> <p>NE I</p>
---	----------------------------------

<p>Griseofulvina en el grupo 1 de 43% en el grupo 2 de 71%. Hubo pocos datos disponibles para ver la eficacia a largo plazo del itraconazol; a 18 meses las tasas de curación micológica fueron de 33 a 42% y no se pudo calcular a los dos años. No hubo datos más allá de 18 meses con fluconazol, ketoconazol y griseofulvina. Las tasas de curación producidas con terbinafina a los 18 meses, 2 y 3 años fueron superiores a las obtenidas con los otros fármacos en el tratamiento de onicomiosis dermatofítica. Esto fue confirmado por el único estudio comparativo, en el cual muestra una mayor tasa de curación para terbinafina en comparación con itraconazol. Suspendieron el tratamiento por eventos adversos el 8% de los pacientes tratados con ketoconazol y el 16% de los tratados con griseofulvina. En 6 estudios con terbinafina el tratamiento se suspendió por eventos adversos en el 9%, 10%, 3.5%, 8.6%, 2.5% y 8% de los casos. Con respecto al itraconazol el tratamiento se suspendió en un 3.2% y con fluconazol el porcentaje de eventos adversos fue de 3.3%, 3.5 y de 7% en tres estudios realizados. El aumento de los niveles de transaminasas se presentó en 3.7% y 7.1% de los pacientes que tomaron ketoconazol, en 2% en los que se administró fluconazol y 2.7% en los que recibieron terbinafina. (Cribier B, 2001)</p>	
--	--

<p>Evidencia</p> <p>Revisión Sistemática</p> <p>El objetivo fue identificar la evidencia con respecto a la eficacia del tratamiento oral para la onicomiosis de los pies.</p> <p>Se realizó una búsqueda en 5 bases de datos hasta marzo del 2000: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Bath Information and data Services (BIDS), y en Cochrane Controlled Trials Register.</p> <p>Criterios de selección</p> <p>Se consideraron todos los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron tratamientos por vía oral para onicomiosis de los pies producida por dermatofitos.</p> <p>Se realizó examen directo y cultivo para obtener las tasas de curación micológica.</p> <p>Se definió la curación micológica como resultados negativos en el examen directo y ausencia de crecimiento de dermatofitos en los cultivos.</p> <p>Para cada estudio se calcularon las tasas de curación en el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p> <p>Resultados</p> <p>Con el ketoconazol a dosis de 200 mg/día durante un período de 6 a 11 meses presentó tasas de curación bajas.</p> <p>Conclusión.</p>	<p>Ref. – 16</p> <p>NE I</p>
--	----------------------------------

Basado en las tasas de curación micológica en ésta revisión sistemática, el régimen continuo con terbinafina 250 mg/día es la terapia oral más efectiva para el manejo a largo plazo de onicomiosis dermatofítica de los pies. (Crawford F).	
--	--

Recomendación	
No se recomienda el ketoconazol para tratamiento de onicomiosis debido a que se debe administrar por un periodo de 9 a 12 meses, puede causar hepatotoxicidad y presenta tasas bajas de curación.	E

ITRACONAZOL

<p>Es un triazol que inhibe la síntesis de ergosterol y posee amplio espectro, es efectivo contra dermatofitos, levaduras del género Candida y mohos no dermatofitos. Aunque generalmente es considerado un fungistático, puede alcanzar concentraciones fungicidas. En los casos de candida la dosis es de 100 mg/día hasta la curación.</p> <p>Es hepatotóxico y está contraindicado en el embarazo.</p> <p>Los anticoagulantes orales, antihistamínicos como la terfenadina y el astemizol, ansiolíticos como el midazolam aumentan la toxicidad.</p> <p>La digoxina, cisaprida, ciclosporina, simvastatina aumentan el riesgo de miopatía, los fármacos que reducen su eficacia son la fenitoína, rifampicina y bloqueadores H2.</p> <p>Terapia de pulsos</p> <p>Dos cápsulas deben administrarse después de los alimentos dos veces al día por una semana, seguido de tres semanas de descanso y la duración del tratamiento no deber ser mayor a 3 meses por razones tóxicas. (Ginter 1998)</p>	Ref.- G1
---	-------------

Evidencia	
<p>Metanálisis</p> <p>Se realizó una revisión de la literatura hasta el mes de junio del año 2000 usando palabras clave como: onicomiosis, tratamiento o terapia, amorolfina, ciclopiroxolamina, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol y terbinafina.</p> <p>Se seleccionaron estudios con resultados a largo plazo (ej. más de un año</p>	Ref. – 14 NE I

después de haber iniciado el tratamiento).

Se identificaron 15 estudios en los cuales los resultados del tratamiento estuvieron disponibles después de 48 semanas, se evaluó también un estudio sobre mohos no dermatofitos, así como otro en donde usaron la terapia combinada de amorolfina y terbinafina.

Con el fin de comparar los datos disponibles, se centraron en los resultados del examen micológico.

Debido a que los resultados de examen directo y cultivo no estuvieron disponibles en todos los estudios, los autores tomaron en cuenta el resultado de los cultivos.

Con el fin de evitar el sesgo de selección que resulta de seguir sólo un grupo seleccionado de pacientes en el estudio clínico, se utilizaron dos grupos para el análisis.

El Grupo 1 representa el porcentaje de pacientes incluidos en los estudios clínicos quienes estuvieron sin onicomiosis después de un periodo de 60 semanas a 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.

El Grupo 2 evalúa la proporción de los pacientes al final del primer año quienes estuvieron sin onicomiosis a los 18 meses, 2 y 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.

Resultados

La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.

Resultados micológicos

La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.

Resultados micológicos (Tasas de curación)

Terbinafina en grupo 1 de 64 a 90% y el grupo 2 de 62 a 94%.

Itraconazol en el grupo 1 de 32 a 52% y en el grupo 2 de 47% a 76%.

Fluconazol en el grupo 1 de 26% a 55% y en el grupo 2 de 81% a 96%.

Ketoconazol en el grupo 1 de 11% y el grupo 2 de 43%.

Griseofulvina en el grupo 1 de 43% en el grupo 2 de 71%.

Hubo pocos datos disponibles para ver la eficacia a largo plazo del itraconazol; a 18 meses las tasas de curación micológica fueron de 33 a 42% y no se pudo calcular a los dos años.

No hubo datos más allá de 18 meses con fluconazol, ketoconazol y griseofulvina.

Las tasas de curación producidas con terbinafina a los 18 meses, 2 y 3 años fueron superiores a las obtenidas con los otros fármacos en el tratamiento de onicomiosis dermatofítica. Esto fue confirmado por el único estudio comparativo, en el cual muestra una mayor tasa de curación para terbinafina en comparación con itraconazol.

<p>Suspendieron el tratamiento por eventos adversos el 8% de los pacientes tratados con ketoconazol y el 16% de los tratados con griseofulvina. En 6 estudios con terbinafina el tratamiento se suspendió por eventos adversos en el 9%, 10%, 3.5%, 8.6%, 2.5% y 8% de los casos. Con respecto al itraconazol el tratamiento se suspendió en un 3.2% y con fluconazol el porcentaje de eventos adversos fue de 3.3%, 3.5 y de 7% en tres estudios realizados.</p> <p>El aumento de los niveles de transaminasas se presentó en 3.7% y 7.1% de los pacientes que tomaron ketoconazol, en 2% en los que se administro fluconazol y 2.7% en los que recibieron terbinafina.</p> <p>(Cribier B, 2001)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>En una búsqueda en Medline, se incluyeron artículos publicados hasta marzo del 2000, se utilizaron términos como: “onicomicosis”, “terbinafina”, “estudios aleatorizados” y “revisiones”.</p> <p>En éste metanálisis sólo se incluyeron estudios con diseño doble-ciego, con asignación en grupos aleatorios para su tratamiento. La eficacia de terbinafina se comparó con placebo, itraconazol o griseofulvina en el tratamiento de onicomicosis.</p> <p>Se realizaron 4 estudios comparativos en los cuales se empleó la terbinafina en 622 pacientes versus itraconazol en 642 pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 semanas para 2 estudios y de 16 para los otros dos.</p> <p>Los estudios con tratamiento de 12 semanas fueron los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brâtigam en 1995 • De Baker en 1996. <p>Los estudios con tratamiento de 16 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evans and Sigurgeirsson en 1999 • Honeyman en 1997. <p>Se reportó una mejoría estadísticamente significativa a favor de terbinafina (examen directo y cultivos negativos) con respecto al itraconazol.</p> <p>Los pacientes y los médicos reportaron que la terbinafina fue mejor tolerada que el itraconazol.</p> <p>La diferencia entre el tratamiento fue estadísticamente significativa (RR= 1.22, IC 95% 1.14- 1.31).</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa en la presentación de eventos adversos en ambos grupos.</p>	<p>Ref – 15</p> <p>NE I</p>
--	-----------------------------

Evidencia	Ref. –
-----------	--------

<p>Revisión Sistemática El objetivo fue identificar la evidencia con respecto a la eficacia del tratamiento por vía oral para la onicomicosis de los pies.</p> <p>Método. Se realizó una búsqueda en 5 bases de datos hasta marzo del 2000: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Bath Information and data Services (BIDS), y en Cochrane Controlled Trials Register.</p> <p>Criterios de selección Se consideraron todos los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron tratamientos por vía oral para onicomicosis de los pies producida por dermatofitos. Se incluyeron estudios en donde se realizó el examen directo y cultivo para confirmar la parasitación por dermatofitos. Tasa de curación micológica y clínica Se realizó examen directo y cultivo para obtener las tasas de curación micológica. Se definió la curación micológica como examen directo y cultivos negativos. Para cada estudio se calcularon las tasas de curación en el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p> <p>Resultados Se incluyeron 32 estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento en onicomicosis,</p> <p>Tasas de curación micológica y efectividad Itraconazol vs Terbinafina Se encontraron 6 estudios controlados con placebo, terbinafina e itraconazol después de administrar el tratamiento durante 12 semanas. En tres estudios se comparó la eficacia de itraconazol vs placebo en 433 pacientes después de 12 semanas de tratamiento, los resultados analizados revelaron una mayor eficacia del itraconazol. En 3 estudios con 337 pacientes se comparó la eficacia de terbinafina vs placebo, se encontró mayor efectividad para la terbinafina.</p> <p>Itraconazol vs Terbinafina Hubo 2 estudios en donde se comparó 200 mg/día de itraconazol vs 250 mg/día de terbinafina, los dos medicamentos se administraron durante 12 semanas, la efectividad se midió a los once y doce meses posteriores al tratamiento. Los datos fueron agrupados en un metanálisis utilizando un modelo aleatorizado que demostró una diferencia en riesgo a favor de la terbinafina (-0.23 ([con un intervalo de confianza del 95%, -0.15 a -0.32]) en 501 pacientes. En ambos estudios se demostró que la terbinafina produce una mejoría clínicamente significativa en la longitud de la uña parasitada</p>	<p>16</p> <p>NE I</p>
---	-----------------------

Dosis de itraconazol y terbinafina.

Se compararon dos estudios con diferentes dosis de itraconazol vs terbinafina. Tosti comparó en 60 pacientes los siguientes tratamientos: Itraconazol en pulsos (400 mg/día por una semana al mes) con terbinafina en pulsos (500 mg al día por una semana al mes) y terapia continua con terbinafina 250 mg/día.

Evans y Sirgurgeisson compararon 250 mg/día de terbinafina por un periodo de 12 y 16 semanas en 421 pacientes.

Los datos que resultaron de los estudios de Tosti y Evans sugieren que no hay ventajas a mayor tiempo de administración y dosis.

Alpsoy observó en 47 pacientes que la tasa de curación de la terapia continua con terbinafina era del 79 % vs 74% con la terapia en pulsos.

Tres estudios evaluaron la posología de itraconazol en terapia continua y en pulsos. Havu no encontró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de curación en 121 pacientes en donde se administraron en terapia continua, itraconazol 200 mg/día vs 400 mg/día en terapia en pulsos a los 3 meses de tratamiento.

De Doncker evaluó en 50 pacientes la terapia con itraconazol en pulsos con dosis de 400 mg/día por una semana al mes por un periodo de 3 a 4 meses, las tasas de curación a las 24 semanas fueron de 64% en el grupo en el que se le administró 3 meses comparado con 72% para el grupo con 4 meses de tratamiento. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio.

Shemer no encontró una mayor tasa de curación a largo plazo con la terapia continua de itraconazol de 200 mg/día comparado con la terapia en pulsos por 3 a 4 meses.

Griseofulvina vs Itraconazol

Tres estudios compararon la efectividad de itraconazol y griseofulvina, en los que se observaron tasas bajas de curación. En dos estudios con 80 pacientes se administró griseofulvina a dosis de 500 mg/día e itraconazol 100 mg/día, se administraron por 24 a 36 semanas y no se observaron diferencias en los resultados con éstos dos antimicóticos.

En otro estudio realizado por Walsoe y cols reportaron que de 19 pacientes a los cuales se les administró uno u otro medicamento, ninguno tuvo curación. Mientras que en 61 pacientes en el estudio de Piepponen obtuvo tasas de curación de 30% con griseofulvina y 36 % con itraconazol.

Korting en un estudio con 108 pacientes comparó 2 dosis de griseofulvina (660 mg/día y 990 mg/día) vs 100 mg/día de itraconazol administrados durante 18 meses, con tasas de curación de 6% en los dos grupos tratados con griseofulvina y de 8% en el de itraconazol.

<p>Tasas de curación clínica</p> <p>Conclusión.</p> <p>Basado en las tasas de curación micológica en ésta revisión sistemática, el régimen continuo con terbinafina 250 mg/día es la terapia por vía oral más efectiva para el manejo a largo plazo de onicomicosis dermatofítica de los pies. (Crawford F).</p>	
--	--

<p>Evidencia</p> <p>Los 36 estudios incluidos en éste metanálisis evaluaron la eficacia de medicamentos antifúngicos por vía oral, tales como: terbinafina, itraconazol (en pulsos y continuo), fluconazol y griseofulvina para el tratamiento de onicomicosis de los pies. Los investigadores realizaron una búsqueda en MEDLINE (1966 a Noviembre del 2002) de estudios relevantes. Los estudios que se incluyeron en éste meta-análisis requirieron de un régimen de dosificación estándar aceptado, así como duración del tratamiento y el periodo de seguimiento.</p> <p>Régimen de tratamientos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terbinafina 250 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Itraconazol en pulsos. Tres a cuatro pulsos de itraconazol a dosis de 400 mg/día por una semana con tres semanas de descanso. • Itraconazol continuo. 200 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Fluconazol 150 mg semanal por un periodo de 3 a 12 meses. • Griseofulvina de 500 mg y 1000mg/día durante un período de 18 meses. <p>Periodos de seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los períodos de seguimiento se realizaron entre 36 a 72 semanas en pacientes tratados con terbinafina, fluconazol, itraconazol en terapia continua y pulsos. • El período de seguimiento en los pacientes que recibieron griseofulvina fue de 18 meses. • Curación micológica. • Examen directo y cultivo negativos. <p>Respuesta clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Curación clínica o mejoría importante. <p>El promedio de la curación micológica y de la respuesta clínica fue constante para la terbinafina, el itraconazol, el fluconazol y la griseofulvina. El margen de error disminuyó con el aumento del número de pacientes con la terbinafina, el itraconazol en terapia de continua y en pulsos), con el fluconazol en la respuesta clínica y con griseofulvina en la curación micológica.</p> <p>Resultados</p> <p>Se compararon los resultados de las tasas de curación micológica de diferentes antimicóticos en los primeros estudios vs el promedio del metanálisis de los estudios clínicos controlados, con un intervalo de</p>	<p>Ref. – 17</p> <p>NE I</p>
--	----------------------------------

confianza del 95%.

En dos estudios con 79 pacientes la tasa de curación micológica para **terbinafina** fue de $78 \pm 6\%$ vs el promedio del metanálisis de $76 \pm 3\%$ en 18 estudios en donde se evaluaron 993 pacientes, con un resultado estadístico de $P = 0.68$.

Para **itraconazol en pulsos** un estudio con 20 pacientes proporcionó una tasa de curación micológica del $75 \pm 10\%$ vs $63 \pm 7\%$ en 6 estudios con 318 pacientes, con una $P = 0.025$.

En un estudio con 84 pacientes la tasa de curación micológica para **itraconazol en terapia continua** fue de $63 \pm 5\%$ vs $59 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1131 pacientes, con una $P = 0.47$

En un estudio con 72 pacientes la tasa de curación micológica fue de $53 \pm 6\%$ para **fluconazol** vs $48 \pm 5\%$ en 3 estudios con 131 pacientes, con una $P = 0.50$.

En dos estudios con 109 pacientes la tasa de curación micológica para **Griseofulvina** fue de $55 \pm 8\%$ vs $60 \pm 6\%$ en 3 estudios con 167 pacientes, con una $P = 0.41$.

La **respuesta clínica** fue la siguiente:

En un estudio en el que se incluyeron 45 pacientes se observó una curación clínica o mejoría importante de $69 \pm 7\%$ e los pacientes tratados con **terbinafina** vs $66 \pm 5\%$ en 15 estudios que incluyeron a 1199 pacientes, resultando una $P = 0.33$.

En un estudio con 59 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con **itraconazol en pulsos** de $81 \pm 5\%$ vs $70 \pm 11\%$ encontrada en 6 estudios con 329 pacientes, con una $P = 0.06$.

En un estudio con 84 pacientes se mostró una curación clínica o mejoría importante de $63 \pm 5\%$ con **itraconazol en terapia continua** vs a $70 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1135 pacientes con una $P = 0.20$

En un estudio con 73 pacientes la curación clínica o mejoría importante con **fluconazol** fue de $77 \pm 5\%$ vs $45 \pm 21\%$ en 3 estudios con 132 pacientes, con una $P = 0.0001$.

En un estudio con 41 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con **griseofulvina** de $2 \pm 2\%$; sólo un estudio cumplía los criterios de inclusión).

Las tasas de curación micológica de los estudios clínicos controlados son significativamente inferiores en comparación de estudios abiertos con terbinafina, itraconazol en pulsos y fluconazol.

La respuesta clínica es la siguiente:

En seis ensayos clínicos controlados con 329 pacientes se encontró una respuesta clínica de $70 \pm 11\%$ con itraconazol administrado en pulsos vs $83 \pm 15\%$ en dos estudios abiertos con 265 pacientes, con una $P = 0.0002$).

En tres ensayos clínicos controlados con 132 pacientes se encontró una respuesta clínica con fluconazol de $45 \pm 21\%$ vs $85 \pm 3\%$ hallada en dos estudios abiertos con 176 pacientes, con una $P = 0.0001$).

No hubo estudios abiertos de itraconazol en terapia continua y griseofulvina con criterios de inclusión adecuados. (Gupta).	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>Se estimaron los eventos adversos al finalizar el tratamiento en los pacientes que utilizaron tratamientos antimicóticos para dermatofitosis y onicomicosis.</p> <p>En MEDLINE, EMBASE y Cochrane library se buscó con las siguientes palabras clave: antimicóticos, terbinafina, itraconazol, fluconazol, onicomicosis y dermatofitosis en estudios aleatorizados, no aleatorizados, series de casos, estudios de cohorte, hasta el 31 de diciembre del 2005. Se examinaron 8 artículos de revisión sistemática sobre el tratamiento para dermatofitosis y onicomicosis. Se incluyeron los estudios con terapia oral continua o en pulsos de terbinafina, itraconazol y fluconazol con o sin tratamiento tópico.</p> <p>Resultados</p> <p>Se encontraron 122 estudios sobre seguridad de antimicóticos que fueron relevantes. Estos se publicaron de 1987 al 2005 e incluyeron un total de 19298 pacientes. Setenta y siete estudios fueron controlados y aleatorizados.</p> <p>La posología de los diversos tratamiento empleados con mayor frecuencia en estudios controlados aleatorizados fueron las siguientes: terbinafina 250mg/día en 41 estudios con 3135 pacientes; itraconazol 100mg/día en 19 estudios con 1002 pacientes; 200 mg/día en 12 estudios con 2145 pacientes y fluconazol en 3 estudios con 235 pacientes. La terbinafina en dosis de 500 mg/día en 5 estudios con 359 pacientes, itraconazol 400 mg/día en pulsos en 15 estudios con 766 pacientes y fluconazol en pulsos 150 mg en 7 estudios con 514 pacientes, o 300 a 450 mg en 3 estudios con 468 pacientes una vez a la semana.</p> <p>La suspensión del tratamiento antimicótico en terapia continua por eventos adversos se presentó de la siguiente manera: Con terbinafina a dosis de 250 mg/día se suspendió el tratamiento en el 3.44% de los casos; con itraconazol 100 mg/día el 1.96%; con itraconazol 200 mg/día en 4.21%; y con fluconazol 50 mg/día el 1.51%.</p> <p>El porcentaje de eventos adversos en la terapia en pulsos fue el siguiente: con terbinafina fue de 2.09%, con itraconazol 2.58%; fluconazol 150 mg/semana 1.98% y con dosis de 300 a 450 mg/semana 5.76%</p> <p>La incidencia de alteraciones hepáticas asociadas a tratamiento antifúngico es menor al 2%.</p> <p>Se suspendió el tratamiento con 100 mg/día de itraconazol en 0.11 %, con</p>	<p>Ref – 18 NE I</p>
--	------------------------------

<p>50 mg/día de fluconazol en 1.22%.</p> <p>El porcentaje estimado de eventos adversos en la terapia en pulsos fue de: 0.39% con 150 mg/semana con fluconazol y con 400 mg/día de itraconazol y de 0.85% con 300-450 mg /semana de fluconazol.</p> <p>El porcentaje estimado de desarrollar elevación de transaminasas que no requirieron la suspensión del tratamiento fue de 1.5% para la terapia continua y de 1 % para el régimen en pulsos.</p> <p>(Chang CH).</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>El objetivo de éste meta-análisis fue comparar la eficacia de la terbinafina en terapia continua vs itraconazol en pulsos en el tratamiento de la onicomicosis de los pies.</p> <p>Los ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento con terbinafina en terapia continua vs itraconazol en pulsos se identificaron a partir de bases de datos PUBMED y de BIDS.</p> <p>La investigación se limitó a estudios escritos en idioma inglés, así como ensayos clínicos controlados. Se incluyeron sólo estudios con diagnóstico de onicomicosis confirmado por cultivo.</p> <p>La dosis de itraconazol fue de 400 mg/día por una semana al mes y de terbinafina de 250 mg/día, con un periodo que varió entre 12 y 16 semanas, con un seguimiento de 48 a 72 semanas.</p> <p>Se encontraron ocho estudios con un total de 1181 pacientes.</p> <p>La curación micológica se definió como un examen directo y cultivo negativos, la curación clínica se definió como la presencia de uña sana o afección ≤ al 10%.</p> <p>En el análisis de 8 estudios se observa que la terapia con 250 mg/día de terbinafina administrada de manera continua presenta un mayor porcentaje de curación clínica con respecto al itraconazol en pulsos, con un odds ratio de 2.3 (intervalo de confianza del 95%, con P≤0.0001)</p>	<p>Ref. – 19</p> <p>NE I</p>
---	------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>El itraconazol es un antifúngico de amplio espectro, el cual abarca dermatofitos, levaduras del género candida y mohos no dermatofitos.</p> <p>El itraconazol para tratamiento de las onicomicosis de los pies se debe de</p>	
--	--

<p>administrar de manera continua a dosis de 200 mg/día por un periodo de 12 a 16 semanas.</p> <p>El itraconazol también se puede administrar en terapia de pulsos, la posología habitualmente empleada es la administración de 200 mg de itraconazol cada 12 hrs por 7 días, seguido por un periodo de descanso por 3 semanas y repetirlo en 2 ocasiones más.</p> <p>Se debe de administrar después de los alimentos para presentar una mayor absorción.</p> <p>Es un antimicótico que persiste en la uña por 6 a 9 meses después de su eliminación en el plasma, es por este motivo que puede ser utilizado en régimen de pulsos.</p>	B
---	---

TERBINAFINA

<p>Es una alilamina que inhibe la enzima escualeno epoxidasa bloqueando la conversión de escualeno a escualeno epoxidasa, con lo cual se inhibe la síntesis de ergosterol. Esta acción tiene 2 resultados; el agotamiento del ergosterol con un efecto fungistático junto con la acumulación de escualeno con efecto fungicida. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de terbinafina es de 0.004 mg ml⁻¹, lo cual demuestra su efectividad fungicida. En la actualidad es el fármaco más activo antidermatofito in vitro y estudios clínicos demuestran que también lo es in vivo.</p> <p>La dosis para el tratamiento de onicomiosis es de 250 mg al día por un periodo de 3 meses, el cual puede prolongarse hasta 6 meses. En pacientes con coinfección de levaduras la terbinafina puede continuarse sólo si se observa respuesta dentro de las primeras 2 a 3 semanas.</p> <p>Entre sus eventos adversos se encuentran reacciones cutáneas, reacciones idiosincráticas hepáticas, cefalea, y náusea.</p>	Ref - G2
--	----------

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>Se realizó una revisión de la literatura hasta el mes de junio del año 2000 usando palabras clave como: onicomiosis, tratamiento o terapia, amorolfina, ciclopiroxolamina, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol y terbinafina.</p> <p>Se seleccionaron estudios con resultados a largo plazo (ej. más de un año después de haber iniciado el tratamiento).</p> <p>Se identificaron 15 estudios en los cuales los resultados del tratamiento estuvieron disponibles después de 48 semanas, se evaluó también un</p>	Ref. - 14 NE I
--	-----------------------

estudio sobre mohos no dermatofitos, así como otro en donde usaron la terapia combinada de amorolfina y terbinafina.

Con el fin de comparar los datos disponibles, se centraron en los resultados del examen micológico.

Debido a que los resultados de examen directo y cultivo no estuvieron disponibles en todos los estudios, los autores tomaron en cuenta el resultado de los cultivos.

Con el fin de evitar el sesgo de selección que resulta de seguir sólo un grupo seleccionado de pacientes en el estudio clínico, se utilizaron dos grupos para el análisis.

El Grupo 1 representa el porcentaje de pacientes incluidos en los estudios clínicos quienes estuvieron sin onicomiosis después de un periodo de 60 semanas a 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.

El Grupo 2 evalúa la proporción de los pacientes al final del primer año quienes estuvieron sin onicomiosis a los 18 meses, 2 y 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.

Resultados

La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.

Resultados micológicos

La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.

Resultados micológicos (Tasas de curación)

Terbinafina en grupo 1 de 64 a 90% y el grupo 2 de 62 a 94%.

Itraconazol en el grupo 1 de 32 a 52% y en el grupo 2 de 47% a 76%.

Fluconazol en el grupo 1 de 26% a 55% y en el grupo 2 de 81% a 96%.

Ketoconazol en el grupo 1 de 11% y el grupo 2 de 43%.

Griseofulvina en el grupo 1 de 43% en el grupo 2 de 71%.

Hubo pocos datos disponibles para ver la eficacia a largo plazo del itraconazol; a 18 meses las tasas de curación micológica fueron de 33 a 42% y no se pudo calcular a los dos años.

No hubo datos más allá de 18 meses con fluconazol, ketoconazol y griseofulvina.

Las tasas de curación producidas con terbinafina a los 18 meses, 2 y 3 años fueron superiores a las obtenidas con los otros fármacos en el tratamiento de onicomiosis dermatofítica. Esto fue confirmado por el único estudio comparativo, en el cual muestra una mayor tasa de curación para terbinafina en comparación con itraconazol.

Suspendieron el tratamiento por eventos adversos el 8% de los pacientes tratados con ketoconazol y el 16% de los tratados con griseofulvina. En 6 estudios con terbinafina el tratamiento se suspendió por eventos adversos

<p>en el 9%, 10%, 3.5%, 8.6%, 2.5% y 8% de los casos. Con respecto al itraconazol el tratamiento se suspendió en un 3.2% y con fluconazol el porcentaje de eventos adversos fue de 3.3%, 3.5 y de 7% en tres estudios realizados.</p> <p>El aumento de los niveles de transaminasas se presentó en 3.7% y 7.1% de los pacientes que tomaron ketoconazol, en 2% en los que se administro fluconazol y 2.7% en los que recibieron terbinafina.</p> <p>(Cribier B, 2001)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>En una búsqueda en Medline, se incluyeron artículos publicados hasta marzo del 2000, se utilizaron términos como: “onicomicosis”, “terbinafina”, “estudios aleatorizados” y “revisiones”.</p> <p>En éste metanálisis sólo se incluyeron estudios con diseño doble-ciego, con asignación en grupos aleatorios para su tratamiento. La eficacia de terbinafina se comparó con placebo, itraconazol o griseofulvina en el tratamiento de onicomicosis.</p> <p>Estudios de terbinafina vs Placebo</p> <p>Se encontraron tres estudios en los que se comparo la terapia con terbinafina en 424 pacientes vs 164 pacientes en los que empleo placebo. En dos estudios la duración del tratamiento fue de 12 semanas y en el tercer estudio vario entre 12 y 24 semanas.</p> <p>En el primer estudio terbinafina tuvo una tasa de curación micológica del de 48% y la del placebo fue de 13%</p> <p>En el segundo estudio la tasa de curación para terbinafina fue del 59% vs 9% en el placebo.</p> <p>En el tercer estudio la tasa de curación micológica de terbinafina fue del 70% a las 12 semanas, del 87% a las 24 semanas y de 9% en el placebo. Se presentó curación micológica estadísticamente significativa en el tratamiento con terbinafina por 12 semanas.</p> <p>Estudios de Terbinafina vs itraconazol</p> <p>Se realizaron 4 estudios comparativos en los cuales se empleó la terbinafina en 622 pacientes versus itraconazol en 642 pacientes. La duración de tratamiento fue de 12 semanas para 2 estudios y de 16 semanas para los otros dos.</p> <p>Estudios con tratamiento de 12 semanas con 250 mg/día de terbinafina vs 200 mg/día de itraconazol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de Brâtigam en 1995 <ul style="list-style-type: none"> ○ La tasa de curación micológica para terbinafina fue de 78% vs 61% de itraconazol • Estudio de De Baker en 1996. <ul style="list-style-type: none"> ○ La tasa de curación micológica fue de 73% para terbinafina vs 	<p>Ref - 15</p> <p>NE I</p>
--	-----------------------------

<p>46% del itraconazol.</p> <p>Estudios con tratamiento de 16 semanas con 250 mg/día de terbinafina en terapia continua vs 400 mg de itraconazol en pulsos por 3 a 4 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evans and Sigurgeirsson en 1999 <ul style="list-style-type: none"> ○ La tasa de curación micológica para terbinafina fue del 76% vs 38% de itraconazol. <p>Estudios con tratamiento de 16 semanas con terbinafina 250mg/día en terapia continua vs 200 mg de itraconazol en pulsos por 3 a 4 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Honeyman en 1997. <ul style="list-style-type: none"> ○ La tasa de curación micológica para terbinafina fue del 81% vs 49% del itraconazol. <p>Se reportó una mejoría estadísticamente significativa a favor de terbinafina (examen directo y cultivos negativos) con respecto al itraconazol.</p> <p>Los pacientes y los médicos reportaron que la terbinafina fue mejor tolerada que el itraconazol.</p> <p>La diferencia entre el tratamiento fue estadísticamente significativa (RR= 1.22, IC 95% 1.14- 1.31).</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa en la presentación de eventos adversos en ambos grupos.</p> <p>Estudios de terbinafina vs griseofulvina</p> <p>En éste metanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados se encontraron 2 estudios que comparan la eficacia y seguridad de la terbinafina en 185 pacientes versus griseofulvina en 190 pacientes.</p> <p>En el estudio de Hofmann y cols administraron terbinafina 250 mg /día por 24 semanas vs griseofulvina 1000 mg /día por un período de 48 semanas.</p> <p>Las tasas de curación fueron de 81% para terbinafina y de 62 % para griseofulvina.</p> <p>En otro estudio realizado Haneke se administraron terbinafina o griseofulvina por un periodo de 12 semanas, en éste estudio la dosis de terbinafina fue de 250mg/día y la de griseofulvina fue de 500 mg/día.</p> <p>La curación micológica al final del estudio fue de 90% para terbinafina y 64 % para griseofulvina.</p> <p>Terbinafina produjo una tasa altamente significativa de curación micológica (examen directo y cultivos negativos) en 24 semanas comparado con la griseofulvina. (Haugh M, et al. 2002)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Revisión Sistemática</p> <p>El objetivo fue identificar la evidencia con respecto a la eficacia del tratamiento por vía oral para la onicomiosis de los pies.</p> <p>Se realizó una búsqueda en 5 bases de datos hasta marzo del 2000:</p>	<p>Ref. – 16</p>
--	----------------------

<p>MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Bath Information and data Services (BIDS), y en Cochrane Controlled Trials Register.</p> <p>Criterios de selección</p> <p>Se consideraron todos los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron los tratamientos por vía oral para onicomycosis de los pies producida por dermatofitos.</p> <p>Se realizó examen directo y cultivo para confirmar la parasitación por dermatofitos.</p> <p>Se realizó examen directo y cultivo para obtener las tasas de curación micológica.</p> <p>Se definió la curación micológica como examen directo y cultivos negativos. Para cada estudio se calcularon las tasas de curación en el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p> <p>Resultados</p> <p>Se incluyeron 32 estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento en onicomycosis.</p> <p>Tasas de curación micológica y efectividad</p> <p>Itraconazol vs Terbinafina</p> <p>Se encontraron 6 estudios controlados con placebo, terbinafina e itraconazol después de administrar el tratamiento durante 12 semanas.</p> <p>En tres estudios se comparó la eficacia de itraconazol vs placebo en 433 pacientes después de 12 semanas de tratamiento, los resultados analizados revelaron una mayor eficacia del itraconazol.</p> <p>En 3 estudios con 337 pacientes se comparó la eficacia de terbinafina vs placebo, se encontró mayor efectividad para la terbinafina.</p> <p>Itraconazol vs Terbinafina</p> <p>Hubo 2 estudios en donde se comparó 200 mg/día de itraconazol vs 250 mg/día de terbinafina, los dos medicamentos se administraron durante 12 semanas, la efectividad se midió a los once y doce meses posteriores al tratamiento. Los datos fueron agrupados en un metanálisis utilizando un modelo aleatorizado que demostró una diferencia en riesgo a favor de la terbinafina (-0.23 [(con un intervalo de confianza del 95%, -0.15 a -0.32)]) en 501 pacientes. En ambos estudios se demostró que la terbinafina produce una mejoría clínicamente significativa en la longitud de la uña parasitada.</p> <p>Dosis de itraconazol y terbinafina.</p> <p>Se compararon dos estudios con diferentes dosis de itraconazol vs terbinafina. Tosti comparó en 60 pacientes los siguientes tratamientos: Itraconazol en pulsos (400 mg/día por una semana al mes) con terbinafina en pulsos (500 mg al día por una semana al mes) y terapia continua con terbinafina 250 mg/día.</p> <p>Evans y Sirgurgeisson compararon 250 mg/día de terbinafina por un periodo de 12 y 16 semanas en 421 pacientes.</p>	<p>NE I</p>
--	-------------

<p>Los datos que resultaron de los estudios de Tosti y Evans sugieren que no hay ventajas a mayor tiempo de administración y dosis. Alpsoy observó en 47 pacientes la tasa de curación de la terapia continua con terbinafina era del 79 % vs 74% con la terapia en pulsos.</p> <p>Ling reportó que el fluconazol a dosis de 450 mg una vez a la semana por 9 meses tiene un porcentaje de curación de 37 % a los 6 meses de seguimiento.</p> <p>Evans observó que 250 mg/día de terbinafina administrada por 16 semanas produce una curación clínica del 100% en comparación con 250 mg/día de terbinafina por 12 semanas, la terbinafina también mostró mejor respuesta cuando se le comparó con itraconazol en terapia de pulsos.</p> <p>Con base en las tasas de curación micológica en ésta revisión sistemática, el régimen continuo con terbinafina 250 mg/día es la terapia por vía oral más efectiva para el manejo a largo plazo de onicomicosis dermatofítica de los pies. (Crawford F).</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Los 36 estudios incluidos en éste metanálisis evaluaron la eficacia de medicamentos antifúngicos por vía oral, tales como: terbinafina, itraconazol (en pulsos y continuo), fluconazol y griseofulvina para el tratamiento de onicomicosis de los pies. Los investigadores realizaron una búsqueda en MEDLINE de 1966 a noviembre del 2002 de estudios relevantes.</p> <p>Los estudios que se incluyeron en éste meta-análisis requirieron de un régimen de dosificación estandarizado, así como el periodo de tratamiento y el seguimiento.</p> <p>Régimen de tratamientos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terbinafina 250 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Itraconazol en pulsos. 400 mg/día por una semana al mes (un pulso), administrando 3 a 4 pulsos. • Itraconazol en terapia continua. 200 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses. • Fluconazol 150 mg a la semana por un periodo de 3 a 12 meses. • Griseofulvina 500 mg y 1000mg/día durante un período de 18 meses. <p>Periodos de seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los períodos de seguimiento se realizaron entre 36 a 72 semanas en pacientes tratados con terbinafina, fluconazol, itraconazol en terapia continua y pulsos. • El período de seguimiento en los pacientes que recibieron griseofulvina fue de 18 meses <p>El promedio de la curación micológica y de la respuesta clínica fue constante para la terbinafina, el itraconazol, el fluconazol y la griseofulvina.</p>	<p>Ref. – 17</p> <p>NE I</p>
---	----------------------------------

El margen de error disminuyó al aumentar el número de pacientes a los que se administró terbinafina e itraconazol en terapia continua y en pulsos, con el fluconazol en la respuesta clínica y con griseofulvina en la curación micológica.

Resultados

Se compararon los resultados de las tasas de curación micológica de diferentes antimicóticos en los primeros estudios vs el promedio del metanálisis de los estudios clínicos controlados, con un intervalo de confianza del 95%.

En dos estudios con 79 pacientes la tasa de curación micológica para **terbinafina** fue de $78 \pm 6\%$ vs el promedio del metanálisis de $76 \pm 3\%$ en 18 estudios en donde se evaluaron 993 pacientes, con un resultado estadístico de $P = 0.68$.

Para **itraconazol en pulsos** un estudio con 20 pacientes proporcionó una tasa de curación micológica del $75 \pm 10\%$ vs $63 \pm 7\%$ en 6 estudios con 318 pacientes, con una $P = 0.025$.

En un estudio con 84 pacientes la tasa de curación micológica para **itraconazol en terapia continua** fue de $63 \pm 5\%$ vs $59 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1131 pacientes, con una $P = 0.47$

En un estudio con 72 pacientes la tasa de curación micológica fue de $53 \pm 6\%$ para **fluconazol** vs $48 \pm 5\%$ en 3 estudios con 131 pacientes, con una $P = 0.50$.

En dos estudios con 109 pacientes la tasa de curación micológica para **Griseofulvina** fue de $55 \pm 8\%$ vs $60 \pm 6\%$ en 3 estudios con 167 pacientes, con una $P = 0.41$.

La **respuesta clínica** fue la siguiente:

En un estudio en el que se incluyeron 45 pacientes se observó una curación clínica o mejoría importante de $69 \pm 7\%$ en los pacientes tratados con **terbinafina** vs $66 \pm 5\%$ en 15 estudios que incluyeron a 1199 pacientes, resultando una $P = 0.33$.

En un estudio con 59 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con **itraconazol en pulsos** de $81 \pm 5\%$ vs $70 \pm 11\%$ encontrada en 6 estudios con 329 pacientes, con una $P = 0.06$.

En un estudio con 84 pacientes se mostró una curación clínica o mejoría importante de $63 \pm 5\%$ con **itraconazol en terapia continua** vs a $70 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1135 pacientes con una $P = 0.20$

En un estudio con 73 pacientes la curación clínica o mejoría importante con **fluconazol** fue de $77 \pm 5\%$ vs $45 \pm 21\%$ en 3 estudios con 132 pacientes, con una $P = 0.0001$.

En un estudio con 41 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con **griseofulvina** de $2 \pm 2\%$; sólo uno de los estudios cumplió con los criterios de inclusión.

En éste metanálisis se compararon las tasas de curación micológica de cada antimicótico en ensayos clínicos controlados contra estudios abiertos.

Las tasas de curación micológica de los estudios clínicos controlados son menores en comparación con los estudios abiertos de terbinafina,

<p>itraconazol en pulsos y fluconazol. La respuesta clínica es la siguiente: En seis ensayos clínicos controlados con 329 pacientes se encontró una respuesta clínica de $70 \pm 11\%$ con itraconazol administrado en pulsos vs $83 \pm 15\%$ en dos estudios abiertos con 265 pacientes, con una $P=0.0002$). En tres ensayos clínicos controlados con 132 pacientes se encontró una respuesta clínica con fluconazol de $45 \pm 21\%$ vs $85 \pm 3\%$ hallada en dos estudios abiertos con 176 pacientes, con una $P=0.0001$). No hubo estudios abiertos de itraconazol en terapia continua y griseofulvina con criterios de inclusión adecuados. (Gupta)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de éste estudio fue determinar la efectividad de terbinafina en pulsos para el tratamiento de onicomicosis subungueal distal y lateral, así como determinar el intervalo máximo de un tratamiento eficaz. Es un estudio abierto, prospectivo y no aleatorizado. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos, a los cuales el tratamiento se les administró de la siguiente manera: Al primer grupo de 20 pacientes se le administró 250 mg/día de terbinafina durante una semana al mes, al segundo grupo con 10 pacientes se le trató con 250 mg/día por 7 días cada dos meses, el tercer grupo estaba integrado por 12 pacientes tratados con 250 mg/día a la semana cada tres meses y el cuarto grupo con 17 pacientes se les dieron 250 mg/día de terbinafina por 7 días cada 4 meses. El tratamiento se continuó hasta la curación clínica. El grupo uno recibió 11 pulsos de tratamiento, teniendo una dosis acumulada de 19,250 mg. El grupo dos recibió 6 pulsos de tratamiento, la dosis acumulada fue de 10,500 mg. El grupo tres recibió 4 pulsos, la dosis acumulada fue de 7000 mg. El grupo cuatro recibió tres pulsos, la dosis acumulada fue de 5250 mg. Generalmente un paciente con afección ungueal de 12 mm requiere una dosis de 250 mg/día por un periodo de 12 semanas, la dosis acumulada en esos casos es de 21,000 mg. La falla del tratamiento se presentó en 2 pacientes del primer grupo, en uno del segundo, en ninguno en el tercero y en siete del cuarto. Aunque el número de pacientes de cada grupo en éste estudio es pequeño, los resultados fueron estadísticamente significativos. El efecto de depósito de la terbinafina condujo a una tasa de curación de 90 % en el primer grupo y se mantuvo cuando los pulsos se administraron cada dos y hasta 3 meses. Sin embargo, cuando el intervalo entre los pulsos se aumentó a cuatro meses, la falla en el tratamiento fue mayor. (Zais N 2004)</p>	<p>Ref - G 3</p> <p>NE IV</p>
---	-----------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p> <p>Se estimaron los eventos adversos al finalizar el tratamiento en los pacientes que recibieron antimicóticos para dermatofitosis y onicomicosis. En MEDLINE, EMBASE y Cochraine library se buscó con las siguientes palabras clave: antimicóticos, terbinafina, itraconazol, fluconazol, onicomicosis y dermatofitosis en estudios aleatorizados, no aleatorizados, series de casos, estudios de cohorte, hasta el 31 de diciembre del 2005. Se examinaron 8 artículos de revisión sistemática sobre el tratamiento para dermatofitosis y onicomicosis.</p> <p>Se incluyeron los estudios con terapia oral continua o en pulsos de terbinafina, itraconazol y fluconazol con o sin tratamiento tópico.</p> <p>Resultados de seguridad</p> <p>Los resultados de interés en éste metanálisis fue la incidencia de los pacientes que abandonaron los estudios debido a eventos adversos. Otros resultados de interés fue la incidencia de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a elevación de transaminasas y los pacientes que presentaron elevación de dichas enzimas pero que no suspendieron el tratamiento.</p> <p>Resultados</p> <p>Se incluyeron 122 estudios sobre seguridad de antimicóticos que fueron relevantes. Estos se publicaron de 1987 al 2005 e incluyeron un total de 19298 pacientes. Setenta y siete estudios fueron controlados y aleatorizados.</p> <p>La posología de los diversos tratamiento empleados con mayor frecuencia en estudios controlados aleatorizados fueron las siguientes: terbinafina 250mg/día en 41 estudios con 3135 pacientes; itraconazol 100mg/día en 19 estudios con 1002 pacientes; 200 mg/día en 12 estudios con 2145 pacientes y fluconazol en 3 estudios con 235 pacientes. La terbinafina en dosis de 500 mg/día en 5 estudios con 359 pacientes, itraconazol 400 mg/día en pulsos en 15 estudios con 766 pacientes y fluconazol en pulsos 150 mg en 7 estudios con 514 pacientes, o 300 a 450 mg en 3 estudios con 468 pacientes una vez a la semana.</p> <p>La suspensión del tratamiento antimicótico en terapia continua por eventos adversos se presentó de la siguiente manera: Con terbinafina a dosis de 250 mg/día se suspendió el tratamiento en el 3.44% de los casos; con itraconazol 100 mg/día el 1.96%; con itraconazol 200 mg/día en 4.21%; y con fluconazol 50 mg/día el 1.51%.</p> <p>El porcentaje de eventos adversos en la terapia en pulsos fue el siguiente: con terbinafina fue de 2.09%, con itraconazol 2.58%; fluconazol 150 mg/semana 1.98% y con dosis de 300 a 450 mg/semana 5.76%</p> <p>La incidencia de alteraciones hepáticas asociadas a tratamiento antifúngico es menor al 2%.</p> <p>Se suspendió el tratamiento con 100 mg/día de itraconazol en 0.11 %, con</p>	<p>Ref. – 18</p> <p>NE I</p>
--	----------------------------------

<p>50 mg/día de fluconazol en 1.22%.</p> <p>El porcentaje estimado de eventos adversos en la terapia en pulsos fue de: 0.39% con 150 mg/semana con fluconazol y con 400 mg/día de itraconazol y de 0.85% con 300-450 mg /semana de fluconazol.</p> <p>El porcentaje estimado de desarrollar elevación de transaminasas que no requirieron la suspensión del tratamiento fue de 1.5% para la terapia continua y de 1 % para el régimen en pulsos.</p> <p>(Chang CH).</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de éste meta-análisis fue comparar la eficacia de la terbinafina en terapia continua vs itraconazol en pulsos en el tratamiento de la onicomicosis de los pies.</p> <p>Los ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento con terbinafina en terapia continua vs itraconazol en pulsos se identificaron a partir de bases de datos PUBMED y de BIDS.</p> <p>La investigación se limitó a estudios escritos en idioma inglés, así como ensayos clínicos controlados. Se incluyeron sólo estudios con diagnóstico de onicomicosis confirmado por cultivo.</p> <p>La dosis de itraconazol fue de 400 mg/día por una semana al mes y de terbinafina de 250 mg/día, con un periodo que varió entre 12 y 16 semanas, con un seguimiento de 48 a 72 semanas.</p> <p>Se encontraron ocho estudios con un total de 1181 pacientes.</p> <p>La curación micológica se definió como un examen directo y cultivo negativos, la curación clínica se definió como la presencia de uña sana o afección ≤ al 10%.</p> <p>En el análisis de 8 estudios se observa que la terapia con 250 mg/día de terbinafina administrada de manera continua presenta un mayor porcentaje de curación clínica con respecto al itraconazol en pulsos, con un odds ratio de 2.3 (intervalo de confianza del 95%, con P≤0.0001)</p> <p>(Trivedi N. 2009)</p>	<p>Ref. – 19 NE I</p>
--	-------------------------------

<p>Recomendación.</p> <p>La terbinafina es el tratamiento de primera línea en onicomicosis dermatofítica ya que es el antifúngico que ha demostrado las mayores tasas de curación a una dosis de 250mg/día por un periodo de tres a cuatro meses.</p> <p>Es un antimicótico con acción fungicida y fungistático efectivo contra dermatofitos y <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>.</p>	<p>A</p>
--	----------

<p>Es un tratamiento seguro, con pocos eventos adversos e interacciones medicamentosas, ya que se metaboliza por la vía de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450.</p> <p>Tiene afinidad importante por el queratinocito y persiste en la uña hasta por 6 meses después de haberla suspendido.</p>	
---	--

<p>Recomendación</p> <p>La terbinafina en pulsos administrada durante una semana continua cada mes, dos y tres meses han mostrado eficacia, aunque se requieren de más estudios controlados y aleatorizados que apoyen el empleo de ésta posología.</p>	C
---	---

FLUCONAZOL

<p>Evidencia</p> <p>Es un triazol efectivo contra dermatofitos y levaduras del género <i>Candida</i>, se ha documentado su resistencia para algunas especies como <i>glabrata</i>, <i>krusei</i> y <i>dubliniensis</i>. No está recomendado como de primera línea en el tratamiento de onicomicosis porque presenta bajas tasas de curación clínica y micológica. En los pacientes con SIDA se ha utilizado debido a que presenta pocas interacciones con otros fármacos.</p> <p>Está contraindicado en el embarazo y lactancia tiene interacción con anticoagulantes cumarínicos, aumentando el efecto de éstos.</p> <p>Los fármacos que aumentan su concentración plasmática son: amitriptilina, benzodiazepinas, ciclosporina, fenitoína, rifabutina, zidovudina y la hidroclorotiazida.</p> <p>Se debe de tener precaución con: inhibidores de la Hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) como: atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, ya que pueden producir miopatía o rabdomiólisis con aumento de creatinina sérica.</p> <p>En diversos estudios se demostró su eficacia a dosis 150 mg o 300 mg, 1 vez a la semana, los periodos de tratamiento analizados en estos estudios clínicos aleatorizados varían entre 5 y 12 meses con un promedio de 9 meses. (Montero G. 1996) (Drake L. 1998) (Scher K.1998)</p>	<p>Ref. - G3</p> <p>Ref.- G1</p> <p>NE IV</p>
---	---

<p>Evidencia</p> <p>Metanálisis</p>	<p>Ref. - 14</p>
-------------------------------------	------------------

<p>Se realizó una revisión de la literatura hasta el mes de junio del año 2000 usando palabras clave como: onicomycosis, tratamiento o terapia, amorolfina, ciclopiroxolamina, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol y terbinafina.</p> <p>Se seleccionaron estudios con resultados a largo plazo (ej. más de un año después de haber iniciado el tratamiento).</p> <p>Se identificaron 15 estudios en los cuales los resultados del tratamiento estuvieron disponibles después de 48 semanas, se evaluó también un estudio sobre mohos no dermatofitos, así como otro en donde usaron la terapia combinada de amorolfina y terbinafina.</p> <p>Con el fin de comparar los datos disponibles, se centraron en los resultados del examen micológico.</p> <p>Debido a que los resultados de examen directo y cultivo no estuvieron disponibles en todos los estudios, los autores tomaron en cuenta el resultado de los cultivos.</p> <p>Con el fin de evitar el sesgo de selección que resulta de seguir sólo un grupo seleccionado de pacientes en el estudio clínico, se utilizaron dos grupos para el análisis.</p> <p>El Grupo 1 representa el porcentaje de pacientes incluidos en los estudios clínicos quienes estuvieron sin onicomycosis después de un periodo de 60 semanas a 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.</p> <p>El Grupo 2 evalúa la proporción de los pacientes al final del primer año quienes estuvieron sin onicomycosis a los 18 meses, 2 y 4 años después de haber iniciado con el tratamiento.</p> <p>Resultados</p> <p>La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.</p> <p>Resultados micológicos</p> <p>La terbinafina se evaluó en 12 estudios, el itraconazol en 5, el fluconazol en 3, el ketoconazol en 3 y la griseofulvina en uno, el estudio de Baran evaluó la combinación de tratamiento tópico con sistémico.</p> <p>Resultados micológicos (Tasas de curación)</p> <p>Terbinafina en grupo 1 de 64 a 90% y el grupo 2 de 62 a 94%.</p> <p>Itraconazol en el grupo 1 de 32 a 52% y en el grupo 2 de 47% a 76%.</p> <p>Fluconazol en el grupo 1 de 26% a 55% y en el grupo 2 de 81% a 96%.</p> <p>Ketoconazol en el grupo 1 de 11% y el grupo 2 de 43%.</p> <p>Griseofulvina en el grupo 1 de 43% en el grupo 2 de 71%.</p> <p>Hubo pocos datos disponibles para ver la eficacia a largo plazo del itraconazol; a 18 meses las tasas de curación micológica fueron de 33 a 42% y no se pudo calcular a los dos años.</p> <p>No hubo datos más allá de 18 meses con fluconazol, ketoconazol y griseofulvina.</p> <p>Las tasas de curación producidas con terbinafina a los 18 meses, 2 y 3 años fueron superiores a las obtenidas con los otros fármacos en el tratamiento</p>	<p>NE I</p>
--	-------------

<p>de onicomicosis dermatofítica. Esto fue confirmado por el único estudio comparativo, en el cual muestra una mayor tasa de curación para terbinafina en comparación con itraconazol.</p> <p>Suspendieron el tratamiento por eventos adversos el 8% de los pacientes tratados con ketoconazol y el 16% de los tratados con griseofulvina. En 6 estudios con terbinafina el tratamiento se suspendió por eventos adversos en el 9%, 10%, 3.5%, 8.6%, 2.5% y 8% de los casos. Con respecto al itraconazol el tratamiento se suspendió en un 3.2% y con fluconazol el porcentaje de eventos adversos fue de 3.3%, 3.5 y de 7% en tres estudios realizados.</p> <p>El aumento de los niveles de transaminasas se presentó en 3.7% y 7.1% de los pacientes que tomaron ketoconazol, en 2% en los que se administro fluconazol y 2.7% en los que recibieron terbinafina.</p> <p>(Cribier B, 2001)</p>	
--	--

<p>Evidencia Revisión Sistemática El objetivo fue identificar la evidencia con respecto a la eficacia del tratamiento por vía oral para la onicomicosis de los pies. Método. Se realizó una búsqueda en 5 bases de datos hasta marzo del 2000: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Bath Information and data Services (BIDS), y en Cochrane Controlled Trials Register. Criterios de selección Se consideraron todos los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron los tratamientos por vía oral para onicomicosis de los pies producida por dermatofitos. Se realizó examen directo y cultivo para confirmar la parasitación por dermatofitos. Se excluyeron los estudios que evaluaran el tratamiento de onicomicosis de las manos, así como, las onicomicosis por levaduras y mohos no dermatofitos.</p> <p>Tasa de curación micológica y clínica Se realizó examen directo y cultivo para obtener las tasas de curación micológica. Se definió la curación micológica como examen directo y cultivos negativos. Para cada estudio se calcularon las tasas de curación en el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p> <p>Resultados Se encontraron 50 estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento en onicomicosis, de éstos se incluyeron 32 y se excluyeron 18 por causas diversas como: publicaciones duplicadas, datos de onicomicosis de pies y manos ó combinación de tratamiento sistémico con tópico, en los que no presentaban evaluación micológica, desviación del protocolo y por datos</p>	<p>Ref. – 16 NE I</p>
---	---------------------------------

<p>incompletos.</p> <p>Tasas de curación micológica y efectividad Estudios con fluconazol en onicomicosis Se analizaron 2 estudios que evaluaron diferentes dosis semanales de fluconazol. En el primer estudio Ling comparó el tratamiento con fluconazol con 450 mg/semana durante 4,6 y 9 meses vs placebo. Las tasas de curación fueron de 61% y 34% para los que recibieron el tratamiento durante 9 y 4 meses respectivamente. En el estudio de Scher donde se administraron dosis de 150, 300 y 450 mg a la semana vs placebo, demostró que la dosis de 450 mg/semana presentó una tasa de curación de un 62% después de 12 meses.</p> <p>Tasas de curación clínica Existen diferentes conceptos de curación clínica en los estudios. Algunos autores lo definen como la curación al 100% de las uñas y otros como afección ungueal de pocos milímetros. Ling reportó que los pacientes que recibieron fluconazol a dosis de 450 mg una vez a la semana por 9 meses presentaron un porcentaje de 37 % de uña sana a los 6 meses de seguimiento. Evans y Sigurgeirsson observaron que 250 mg/día de terbinafina administrada por 16 semanas produce una curación clínica del 100% en comparación con 250 mg/día de terbinafina por 12 semanas, la terbinafina también mostró mejor respuesta cuando se le comparó con itraconazol en terapia de pulsos. Trichophyton rubrum fue el hongo que se encontró con mayor frecuencia en todos los estudios. Conclusión. Con base en las tasas de curación micológica en ésta revisión sistemática, el régimen continuo con terbinafina 250 mg/día es la terapia por vía oral más efectiva para el manejo a largo plazo de onicomicosis dermatofítica de los pies. (Crawford F).</p>	
--	--

<p>Evidencia</p> <p>Los 36 estudios incluidos en éste metanálisis evaluaron la eficacia de terbinafina, fluconazol, griseofulvina e itraconazol en pulsos y terapia continua en onicomicosis de los pies. Los investigadores realizaron una búsqueda en MEDLINE (1966 a Noviembre del 2002) de estudios relevantes.</p> <p>Los estudios que se incluyeron en éste meta-análisis requirieron de un régimen de dosificación estandarizado, el periodo de tratamiento y el seguimiento.</p>	<p>Ref. – 17</p> <p>NE I</p>
--	----------------------------------

Régimen de tratamientos

- Terbinafina 250 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses.
- Itraconazol en pulsos. Tres a cuatro pulsos de itraconazol a dosis de 400 mg/día por una semana con tres semanas de descanso.
- Itraconazol continuo. 200 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses.
- Fluconazol 150 mg semanal por un periodo de 3 a 12 meses.
- Griseofulvina de 500 mg y 1000mg/día durante un período de 18 meses.

Periodos de seguimiento

- Los períodos de seguimiento se realizaron entre 36 a 72 semanas en pacientes tratados con terbinafina, fluconazol, itraconazol en terapia continua y pulsos.
- El período de seguimiento en los pacientes que recibieron griseofulvina fue de 18 meses.
- Curación micológica: Examen directo y cultivo negativos.

Respuesta clínica: Curación clínica o mejoría importante del 90%.

El promedio de la curación micológica y de la respuesta clínica fue constante para la terbinafina, el itraconazol, el fluconazol y la griseofulvina. El margen de error disminuyó al aumentar el número de pacientes a los que se administró terbinafina e itraconazol en terapia continua y en pulsos, con el fluconazol en la respuesta clínica y con griseofulvina en la curación micológica.

Resultados

Se compararon los resultados de las tasas de curación micológica de diferentes antimicóticos en los primeros estudios vs el promedio del metanálisis de los estudios clínicos controlados, con un intervalo de confianza del 95%.

En dos estudios con 79 pacientes la tasa de curación micológica para **terbinafina** fue de $78 \pm 6\%$ vs el promedio del metanálisis de $76 \pm 3\%$ en 18 estudios en donde se evaluaron 993 pacientes, con un resultado estadístico de $P = 0.68$.

Para **itraconazol en pulsos** un estudio con 20 pacientes proporcionó una tasa de curación micológica del $75 \pm 10\%$ vs $63 \pm 7\%$ en 6 estudios con 318 pacientes, con una $P = 0.025$.

En un estudio con 84 pacientes la tasa de curación micológica para **itraconazol en terapia continua** fue de $63 \pm 5\%$ vs $59 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1131 pacientes, con una $P = 0.47$

En un estudio con 72 pacientes la tasa de curación micológica fue de $53 \pm 6\%$ para **fluconazol** vs $48 \pm 5\%$ en 3 estudios con 131 pacientes, con una $P = 0.50$.

En dos estudios con 109 pacientes la tasa de curación micológica para **Griseofulvina** fue de $55 \pm 8\%$ vs $60 \pm 6\%$ en 3 estudios con 167 pacientes, con una $P = 0.41$.

La **respuesta clínica** fue la siguiente:

<p>En un estudio en el que se incluyeron 45 pacientes se observó una curación clínica o mejoría importante de $69 \pm 7\%$ e los pacientes tratados con terbinafina vs $66 \pm 5\%$ en 15 estudios que incluyeron a 1199 pacientes, resultando una $P = 0.33$.</p> <p>En un estudio con 59 pacientes se encontró una curación clínica o mejoría importante con itraconazol en pulsos de $81 \pm 5\%$ vs $70 \pm 11\%$ encontrada en 6 estudios con 329 pacientes, con una $P= 0.06$.</p> <p>En un estudio con 84 pacientes se mostró una curación clínica o mejoría importante de $63 \pm 5\%$ con itraconazol en terapia continua vs a $70 \pm 5\%$ en 7 estudios con 1135 pacientes con una $P=0.20$</p> <p>En un estudio con 73 pacientes la curación clínica o mejoría importante con fluconazol fue de $77 \pm 5\%$ vs $45 \pm 21\%$ en 3 estudios con 132 pacientes, con una $P= 0.0001$.</p> <p>En un estudio con 41 pacientes tratados con griseofulvina se encontró una curación clínica o mejoría del 90% de la uña, en un $2 \pm 2\%$ de los casos.</p> <p>En éste metanálisis se compararon las tasas de curación micológica de cada antimicótico en ensayos clínicos controlados contra estudios abiertos.</p> <p>En 18 ensayos clínicos controlados donde se incluyeron 993 pacientes se obtuvo una tasa de curación micológica de $76 \pm 3\%$ con terbinafina vs $83 \pm 12\%$ en 2 estudios abiertos con 391 pacientes, con una $P = 0.0028$.</p> <p>En seis ensayos clínicos controlados se incluyeron a 318 pacientes, a los que se les administró itraconazol en pulsos, encontrándose una tasa de curación micológica de $63 \pm 7\%$ vs $84 \pm 9\%$ en tres estudios abiertos con 194 pacientes, con una $P=0.0001$.</p> <p>En tres ensayos clínicos controlados con 131 pacientes se observó una tasa de curación micológica con fluconazol de $48 \pm 5 \%$ vs $79 \pm 3\%$ en 3 estudios abiertos con 208 pacientes, con una $P = 0.0001$.</p> <p>No hubo suficientes datos para la comparar la terapia continua de itraconazol y griseofulvina.</p> <p>Las tasas de curación micológica de los estudios clínicos controlados son significativamente inferiores en comparación de estudios abiertos con terbinafina, itraconazol en pulsos y fluconazol.</p> <p>La respuesta clínica es la siguiente:</p> <p>En seis ensayos clínicos controlados con 329 pacientes se encontró una respuesta clínica de $70 \pm 11\%$ con itraconazol administrado en pulsos vs $83 \pm 15\%$ en dos estudios abiertos con 265 pacientes, con una $P=0.0002$).</p> <p>En tres ensayos clínicos controlados con 132 pacientes se encontró una respuesta clínica con fluconazol de $45 \pm 21\%$ vs $85 \pm 3\%$ hallada en dos estudios abiertos con 176 pacientes, con una $P=0.0001$).</p> <p>No hubo estudios abiertos de itraconazol en terapia continua y griseofulvina con criterios de inclusión adecuados.</p> <p>(Gupta)</p>	
--	--

Evidencia	Ref. – 18
-----------	--------------

<p>Metanálisis Se estimaron los eventos adversos al finalizar el tratamiento en los pacientes que utilizaron tratamientos antimicóticos para dermatofitosis y onicomicosis. En MEDLINE, EMBASE y Cochraine library se buscó con las siguientes palabras clave: antimicóticos, terbinafina, itraconazol, fluconazol, onicomicosis y dermatofitosis en estudios aleatorizados, no aleatorizados, series de casos, estudios de cohorte, hasta el 31 de diciembre del 2005. Se examinaron 8 artículos de revisión sistemática sobre el tratamiento para dermatofitosis y onicomicosis. Se incluyeron los estudios con terapia oral continua o en pulsos de terbinafina, itraconazol y fluconazol con o sin tratamiento tópico. Resultados de seguridad Los resultados de interés en éste metanálisis fue la incidencia de los pacientes que abandonaron los estudios debido a eventos adversos. Otros resultados de interés fue la incidencia de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a elevación de transaminasas y los pacientes que presentaron elevación de dichas enzimas pero que no suspendieron el tratamiento.</p> <p>Resultados Se encontraron 122 estudios sobre seguridad de antimicóticos que fueron relevantes. Estos se publicaron de 1987 al 2005 e incluyeron un total de 19298 pacientes. Setenta y siete estudios fueron controlados y aleatorizados. La posología de los diversos tratamiento empleados con mayor frecuencia en estudios controlados aleatorizados fueron las siguientes: terbinafina 250mg/día en 41 estudios con 3135 pacientes; itraconazol 100mg/día en 19 estudios con 1002 pacientes; 200 mg/día en 12 estudios con 2145 pacientes y fluconazol en 3 estudios con 235 pacientes. La terbinafina en dosis de 500 mg/día en 5 estudios con 359 pacientes, itraconazol 400 mg/día en pulsos en 15 estudios con 766 pacientes y fluconazol en pulsos 150 mg en 7 estudios con 514 pacientes, o 300 a 450 mg en 3 estudios con 468 pacientes una vez a la semana. La suspensión del tratamiento antimicótico en terapia continua por eventos adversos se presentó de la siguiente manera: Con terbinafina a dosis de 250 mg/día se suspendió el tratamiento en el 3.44% de los casos; con itraconazol 100 mg/día el 1.96%; con itraconazol 200 mg/día en 4.21%; y con fluconazol 50 mg/día el 1.51%. El porcentaje de eventos adversos en la terapia en pulsos fue el siguiente: con terbinafina fue de 2.09%, con itraconazol 2.58%; fluconazol 150 mg/semana 1.98% y con dosis de 300 a 450 mg/semana 5.76% La incidencia de alteraciones hepáticas asociadas a tratamiento antifúngico es menor al 2%. Se suspendió el tratamiento con 100 mg/día de itraconazol en 0.11 %, con 50 mg/día de fluconazol en 1.22%.</p>	<p>NE I</p>
--	-------------

<p>El porcentaje estimado de eventos adversos en la terapia en pulsos fue de: 0.39% con 150 mg/semana con fluconazol y con 400 mg/día de itraconazol y de 0.85% con 300-450 mg /semana de fluconazol.</p> <p>El porcentaje estimado de desarrollar elevación de transaminasas que no requirieron la suspensión del tratamiento fue de 1.5% para la terapia continua y de 1 % para el régimen en pulsos. (Chang CH).</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>El fluconazol es un triazol que tiene actividad contra dermatofitos y levaduras del género Candida. Es detectado en uñas después de 2 semanas de tratamiento.</p> <p>La concentración promedio en las uñas con administración semanal de 150 mg de fluconazol fue de $4.60 \pm 1.21 \mu\text{g/g}$, de $9.95 \pm 3.25 \mu\text{g/g}$ con una dosis de 300 mg, y de $14.82 \pm 3.75 \mu\text{g/g}$ con 450 mg.</p> <p>Las concentraciones de fluconazol superiores a $5.0 \mu\text{g/g}$ en uñas de las manos están asociadas con una tasa de curación clínica mayor del 63%.</p> <p>El promedio de las concentraciones de fluconazol en uñas de los pies son más bajas, $4.30 \mu\text{g/g}$ con una dosis de 150 mg/semana, $8.69 \mu\text{g/g}$ con 300 mg/semana y de $12.26 \mu\text{g/g}$ con 450 mg/semana. Las concentraciones constantes superiores a $7.5 \mu\text{g/g}$ en las uñas de los pies permite obtener una tasa de curación clínica del 36%.</p> <p>El crecimiento de uñas de las manos es de 0.1 mm/día y en las uñas de los pies es de 0.03-0.04/día.</p> <p>Las concentraciones ungueales de fluconazol, itraconazol y terbinafina después de suspender el tratamiento permite una mejoría clínica, además, de prevenir recaídas de onicomicosis. Las concentraciones de fluconazol permanecen detectables en uñas de los pies hasta por 6 meses y en las de las manos hasta por 4 meses después de suspender el tratamiento.</p> <p>El itraconazol en terapia continua o en pulsos puede detectarse en las uñas hasta 9 meses después de haber suspendido el tratamiento. Las concentraciones de itraconazol a dosis continua son superiores a las de la terapia en pulsos.</p> <p>La concentración mínima inhibitoria (MIC) de itraconazol para dermatofitos es de 100 ng/g.</p> <p>La MIC de terbinafina contra dermatofitos es de 1-60 $\mu\text{g/L}$, las concentraciones se mantienen por más de 6 meses después de suspender el tratamiento.</p> <p>El efecto de depósito en las uñas es para el fluconazol de 5 meses, el de itraconazol de 9 meses y el de terbinafina es de 6 meses posterior a la suspensión de los mismos. Debido a esto, el tratamiento con fluconazol es más prolongado, de hasta 12 meses para onicomicosis de los pies.</p> <p>Gupta mostró que la tasa de curación micológica con fluconazol para el tratamiento de onicomicosis es de $65.6 \pm 7.1\%$. La tasa de curación</p>	<p>Ref – 20</p> <p>NE I</p>
---	-----------------------------

micológica con itraconazol en pulsos es de $70.8 \pm 5.7\%$ y con terbinafina de $76.9 \pm 4.0\%$; la tasa de respuesta clínica con itraconazol en pulsos es de $73.6 \pm 4.6\%$, con terbinafina es de $73.6 \pm 3.6\%$ y la de fluconazol es de $66.5 \pm 11.7\%$. Las recaídas se presentaron en un 4.4% con fluconazol, en un 10.4% en itraconazol en pulsos y 15% con terbinafina.

La ventaja del uso de fluconazol es su administración semanal. La dosis habitual de fluconazol es de 150 mg/sem , aunque se han estudiado dosis de 300 mg y 450 mg/sem .

ESTUDIOS CLÍNICOS

En MEDLINE (1966 - Mayo 2009) y en International Pharmaceutical Abstracts (1970 - Mayo 2008) se realizó una búsqueda con las palabras claves que incluyeron: fluconazol y onicomicosis.

Se encontraron siete estudios escritos en literatura inglesa en donde se evaluó el fluconazol en el tratamiento de onicomicosis.

En tres estudios controlados con placebo contra diferentes dosis de fluconazol (150 , 300 y 450 mg) a la semana y con periodos de tratamiento de 4 , 6 , 9 y 12 meses. Se incluyeron más de 300 pacientes en cada estudio y se encontró que el fluconazol es más efectivo que el placebo en el tratamiento de onicomicosis.

Al final del tratamiento las tasas de curación micológica fueron de 47 a 62% en las onicomicosis de los pies y de 76 a 100% en las manos.

Las tasas de curación clínica fueron de 28 a 36% en onicomicosis de los pies vs 76 a 90% en las manos. En la onicomicosis concomitante de manos y pies el tratamiento con fluconazol a dosis de 450 mg/sem produjo tasas de curación superiores a las obtenidas con 150 y 300 mg . El tratamiento prolongado por un periodo de 9 y 12 meses se asocia con mayores tasas de curación.

En los estudios controlados con placebo, los eventos adversos más frecuentes fueron: cefalea, dolor abdominal, astenia y diarrea. Diez pacientes que recibieron fluconazol abandonaron el protocolo debido a elevación de enzimas hepáticas.

En el tratamiento de onicomicosis subungueal distal causada por dermatofitos, la efectividad a los tres meses de suspender la terapia fue de 37.5% para fluconazol, 77.8% para itraconazol y de 81.3% para terbinafina, con una $P < 0.05$.

Se comparó el tratamiento con fluconazol a 12 y 24 semanas vs 12 semanas de terbinafina en 137 pacientes con onicomicosis por dermatofitos.

La tasa de curación clínica y micológica fue significativamente mayor con terbinafina, alcanzando un 67% de curación clínica, con fluconazol la curación clínica fue de 21% en el tratamiento de 12 semanas y de 32% en el de 24 semanas, con una $P < 0.0001$.

(Brown S. 2009)

<p>Recomendación</p> <p>El fluconazol no debe de utilizarse de primera línea en onicomicosis dermatofítica, ya que las tasas de curación clínica y micológica son inferiores a las observadas con itraconazol y terbinafina.</p> <p>Se recomienda una dosis de 150 a 300 mg a la semana por un periodo de 5 a 9 meses, ya que con este tiempo de tratamiento se observan mejores tasas de curación clínica y micológica.</p>	<p>C</p>
--	----------

TRATAMIENTO DE ONICOMICOSIS POR MOHOS (HONGOS FILAMENTOSOS) NO DERMATOFITOS

<p>Evidencia</p> <p>En éste estudio se incluyeron 60 pacientes que presentaron onicomicosis por mohos no dermatofitos, los cuales se trataron por un periodo de 6 meses con ciclopirox laca al 8%.</p> <p>Se presentaron 51 casos con onicomicosis ocasionadas por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>, 6 por <i>Aspergillus niger</i>, 2 por <i>Aspergillus fumigatus</i> y 1 por <i>Hendersonula toruloidea</i>. La tasa de curación micológica fue de 90 % con cultivo y 85 % con examen directo.</p> <p>El tratamiento tópico con ciclopirox en laca al 8% es bien tolerado por los pacientes durante el periodo de tratamiento de 6 meses. No se presentaron eventos adversos. La terapia tópica con ciclopirox laca al 8% demostró ser efectiva en el tratamiento de onicomicosis causada por mohos no dermatofitos.</p>	<p>Ref. – 21</p> <p>NE IV</p>
--	-------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>En éste artículo se describieron las características clínicas y la respuesta al tratamiento de 59 pacientes con onicomicosis ocasionadas por mohos no dermatofitos.</p> <p>En 1548 pacientes con alteraciones ungueales a los que se les realizó estudio micológico, se diagnóstico onicomicosis en 431 y de éstos, 59 (13.6%) tenían como agentes causales mohos no dermatofitos, de los cuales, 26 eran por <i>Fusarium</i>, 17 por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>, 9 por <i>Acremonium</i> sp y en 7 por <i>Aspergillus</i> sp.</p> <p>Los esquemas de tratamiento fueron los siguientes: Itraconazol en pulsos, terbinafina V.O. 250 mg/día por 4 meses, ciclopirox</p>	<p>Ref. – 22</p> <p>NE IV</p>
--	-------------------------------

en laca al 8% diariamente en uñas afectadas y terbinafina tópica después de avulsión química con urea al 40%. El tratamiento tópico se aplicó por un periodo de 8 a 12 meses.

De las pacientes con onicomiosis por mohos no dermatofitos, la curación se presentó en el 69.2% en las producidas por *S. brevicaulis*, en 40% las de *Fusarium*, de 71.4% por *Acremonium* y en el 100% por *Aspergillus*.

En la siguiente tabla se muestra los tratamientos que se les administraron a los pacientes con onico

Patients cured/patients not cured						
Pulse itraconazole 400 mg	Terbinafine 250 mg	Itraconazol en pulsos 400 mg/día	Terbinafina 250 mg/día	Ciclopirox laca	Avulsión + terbinafina tópica	Pacientes curados /tratados
2†/4	<i>S. brevicaulis</i>	5‡/1	1‡/2§	9/13		
3/10	<i>Fusarium</i>	3/0	0/2	8/20		
0/3	<i>Acremonium</i>	2‡/1	2†/0	5/7		
1†/0	<i>Aspergillus</i>	1/1	1/0	5/5		

† Paciente tratado con ciclopirox que no tuvo éxito.

‡ Paciente tratado con itraconazol en pulsos que no tuvo éxito.

§ Paciente tratado con amorolfina que no tuvo éxito.

Recomendación

Se recomienda la aplicación diaria de ciclopirox en laca al 8% durante 6 meses en el tratamiento de onicomiosis por mohos no dermatofitos ya que ha demostrado su efectividad en algunos estudios.

Evidencia

Se reportó un paciente con onicomiosis de la mano provocada por *Fusarium*. A pesar de que *Fusarium* ha mostrado resistencia a la mayoría de medicamentos antifúngicos in vitro, la terapia intermitente con fluconazol produjo una mejoría en este paciente.

Ref. –
23
NE IV

Recomendación

No se recomienda el empleo de fluconazol en estos casos ya que el espectro de este antifúngico no abarca a los mohos no dermatofitos.

D

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de éste estudio abierto y prospectivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de 3 pulsos de itraconazol vs la terapia continua por 12 semanas con terbinafina en 15 pacientes en el tratamiento de onicomicosis por mohos no dermatofitos.</p> <p>A los 12 meses de tratamiento, la respuesta fue la siguiente:</p> <p>Onicomicosis</p> <p><i>Scopulariopsis brevicaulis</i>: itraconazol (curación micológica 4/4, curación clínica 2/4) y terbinafina (curación micológica 0/1, curación clínica 0/1).</p> <p><i>Fusarium</i> sp: itraconazol (curación micológica 1/1, curación clínica 1/1) and terbinafina (curación micológica 0/1, curación clínica 0/1).</p> <p><i>Aspergillus</i> sp: itraconazol (curación micológica 5/6, curación clínica 3/6).</p> <p><i>Alternaria</i>: itraconazol (curación micológica 0/1, curación clínica 0/1), and <i>Onychocola canadensis</i>: itraconazol (curación micológica 1/1, curación clínica 0/1).</p> <p>En esta serie de casos el itraconazol mostró eficacia en las onicomicosis de los pies causadas por <i>Scopulariopsis</i> y <i>Aspergillus</i> sp.</p> <p>La terbinafina también puede ser eficaz en algunos casos contra <i>S. brevicaulis</i> y <i>Aspergillus</i>.</p> <p>Algunos reportes de la literatura sugieren que la onicomicosis causada por <i>Fusarium</i> sp. Pueden mostrar respuesta con itraconazol y terbinafina. Para otras especies hay pocos datos publicados, lo que hace difícil el realizar conclusiones.</p>	<p>Ref. – 24</p> <p>NE IV</p>
---	-----------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la administración de tres pulsos de itraconazol para el tratamiento de onicomicosis por mohos no dermatofitos, ya que es uno de los antifúngicos que ha demostrado mejores tasas de curación.</p>	<p>C</p>
---	----------

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol y terbinafina en el tratamiento de onicomicosis por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>.</p> <p>Métodos</p> <p>Estudio comparativo y aleatorizado.</p> <p>Se administró griseofulvina 600 mg c/12 hrs diario por 12 meses, ketoconazol 200 mg diarios por 4 meses, itraconazol en pulsos, terbinafina 250 mg al día por 12 semanas y fluconazol 150 mg diarios por 12 semanas.</p> <p>RESULTADOS</p>	<p>Ref. – 25</p> <p>NE IV</p>
---	-----------------------------------

<p>Se estudiaron a 59 pacientes onicomicosis subungueal distal y lateral, después de 12 meses de tratamiento la respuesta fue la siguiente: Con griseofulvina la curación clínica se obtuvo en 3/11 pacientes, la curación micológica en 0/11 y la curación clínica y micológica en 0/11. Con ketoconazol la curación clínica fue en 10/12 pacientes, la curación micológica en 8/12 y la curación clínica y micológica en 8/12 pacientes. Con itraconazol la curación clínica se vio en 12/12 pacientes, la curación micológica en 12/12 y la curación clínica y micológica en 12/12 pacientes. Con terbinafina la curación clínica se presentó en 12/12 pacientes, la curación micológica en 11/12 y la curación clínica y micológica en 11/12 pacientes. Con fluconazol la curación clínica se mostró en 8/12, la micológica en 8/12 y curación clínica y micológica en 8/12 pacientes. Tres pacientes suspendieron el tratamiento con griseofulvina, ninguno de los pacientes que recibió tratamiento con azoles o con terbinafina suspendió el tratamiento. La conclusión fue que el itraconazol y la terbinafina fueron eficaces contra algunos casos de onicomicosis de los pies causadas por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>. La griseofulvina no es efectiva contra <i>S. brevicaulis</i>, el ketoconazol no se recomienda para onicomicosis debido a sus eventos adversos. (Gupta A, 2001)</p>	
--	--

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la administración de cuatro pulsos de itraconazol o la administración de terbinafina 250 mg/día por 12 semanas para el tratamiento de onicomicosis por mohos no dermatofitos ya que son los dos antifúngicos con mejores tasas de curación.</p>	<p>C</p>
---	----------

<p>Evidencia</p> <p>En éste reporte se muestran 2 casos de onicomicosis causado por <i>Scytalidium dimidiatum</i> en pacientes que residen en Santa Catarina, Brasil. Los pacientes mostraron mejoría parcial con itraconazol 400 mg/día y con fluconazol 150 mg/semana más la aplicación de amorolfina tópica.</p> <p>El tratamiento de las onicomicosis causadas por <i>Scytalidium</i> es generalmente ineficaz ya que los antimicóticos responden de forma limitada contra el hongo, sin embargo la remisión de la infección ha sido observada en algunos pacientes después de la toma de itraconazol. Aunque en estos dos casos reportados, no fue posible valorar la eficacia terapéutica ya que los pacientes no acudieron a sus citas subsecuentes.</p>	<p>Ref. – 26</p> <p>NE IV</p>
---	-----------------------------------

--	--

Evidencia	Ref. – 27
En éste artículo se presenta a un paciente masculino de 43 años de edad con onicomiosis por <i>Nattractia mangiferae</i> . Se prescribió tratamiento con 150 mg de fluconazol oral cada semana, durante dos meses, y tratamiento tópico con urea al 20%, con mejoría a los tres meses. El paciente no acudió a consulta subsecuente. (Villanueva)	NE IV

Evidencia	Ref. – 20
Fluconazol En estudios comparativos el fluconazol fue menos efectivo que itraconazol y terbinafina en el tratamiento de onicomiosis por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> . (2009)	NE IV

Recomendación	D
No se recomienda el empleo de fluconazol para el tratamiento de onicomiosis por mohos no dermatofitos.	

TRATAMIENTO DE ONICOMICOSIS POR CANDIDA

Evidencia	Ref. – 28 NE IV
Estudio multicéntrico realizado en 22 centros dermatológicos, en él que participaron 65 pacientes con onicomiosis por <i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> y por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> , que fueron tratados con 250 mg de terbinafina durante 48 semanas. Las tasas de curación micológica al finalizar el tratamiento fueron de 74% en la onicomiosis de los pies y de 77% en la de las manos. Para <i>Candida parapsilosis</i> la tasa de curación fue del 85% y para <i>Candida albicans</i> del 70%. El 66% de los casos mantuvieron la curación después de suspender el tratamiento. Se presentaron recaídas en el 15% de los casos de onicomiosis de las manos y en 37% en la de los pies. Las recaídas ocurrieron en 12.5 % de los pacientes con afección por <i>C. parapsilosis</i> y en el 45.5% de los que tenían onicomiosis por <i>C. albicans</i> . (Nolthing, 1994)	

<p>Evidencia</p> <p>En este estudio se administró una dosis de 500 mg/día de terbinafina por 16 semanas en 20 pacientes con onicomicosis por <i>Candida</i> y terminaron el estudio 15 pacientes.</p> <p>El tiempo de seguimiento fue de 16 a 52 semanas.</p> <p>A la semana 16 el 71% de los casos mostró mejoría clínica y el 67 % curación micológica. El 33 % presentó curación completa a la semana 52. (Zaidi. 1996)</p>	<p>Ref. – 29 NE IV</p>
--	--------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>En un estudio abierto, no controlado, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de terbinafina por vía oral en pacientes con onicomicosis por <i>Cándida</i>.</p> <p>Completaron el tratamiento 20 pacientes con 250mg/día de terbinafina, y 8 semanas más con placebo.</p> <p>Al final del estudio el 60% de las uñas parasitadas presentaron una curación clínica y micológica, en 10% hubo curación micológica con signos clínicos mínimos de onicomicosis, en 25% una mejoría moderada (>50%) y fracaso en el 5%. El agente que se encontró con mayor frecuencia fue <i>C. parapsilosis</i>. Se concluyó en el estudio que terbinafina 250 mg/día por 16 semanas es efectiva en el tratamiento de onicomicosis causada por <i>Candida</i>. (Segal. 1996. Abstract)</p>	<p>Ref. – 30 NE IV</p>
---	--------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>Estudio abierto, multicéntrico, en el que se incluyeron 44 pacientes que presentaron evidencia clínica y micológica de onicomicosis por <i>Candida</i>, tratados con 3 pulsos de itraconazol para pies y 2 para las manos. Los pacientes por lo menos tenían un 25% de afección ungueal. Se realizó valoración micológica en cada visita durante, al final y en el seguimiento de 6-9 meses para las onicomicosis de las uñas de las manos y de 9-12 meses para las de los pies.</p> <p>La respuesta se calificó de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Curación completa: Curación micológica (examen directo y cultivo negativos) y curación clínica (uña aparentemente sana). ii) Mejoría importante: Curación micológica y el 75% o más de uña sana. iii) Mejoría: Curación micológica y el 50 al 74% de uña sana. iv) Falla en el tratamiento: Estudio micológico positivo. <p>Resultados.</p>	<p>Ref. - 31</p>
--	----------------------

<p>Las especies identificadas fueron <i>C. albicans</i> en 93.1%, <i>C. glabrata</i> en 4.5% y el 2.2% a <i>C. guilliermondi</i></p> <p>La curación micológica de onicomicosis de los pies fue de 90.6%, la curación completa de 51.3%, la mejoría importante de 21.9% y mejoría en 15.6%. Todos los pacientes con onicomicosis candidósica de las manos tuvieron curación micológica, la curación completa se observó en 10/12 pacientes (83.3%), mejoría importante en uno (8.3%) y mejoría en otro paciente (8.3%).</p> <p>(Gupta. 2001)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Se realizó un estudio clínico abierto, aleatorizado y prospectivo de 1996 a 1998 en donde se incluyeron 90 pacientes con onicomicosis por <i>Candida</i>, los cuales fueron divididos en 2 grupos de 45.</p> <p>Los pacientes del grupo 1 recibieron tratamiento con dos pulsos de itraconazol más la aplicación de amorolfina al 5% en la uña una vez a la semana por 6 meses. El grupo 2 recibió tratamiento con 3 pulsos de itraconazol.</p> <p>Resultados</p> <p>Los pacientes del grupo 1 tuvieron una curación micológica del 74% y los del grupo dos del 60% a los tres meses de tratamiento.</p> <p>A los 9 meses la curación clínica y micológica fue de 93% en el grupo 1 y de 81% en el grupo 2.</p> <p>Los resultados demostraron que el tratamiento combinado tuvo efecto sinérgico que permitió el aumento en la tasa de curación micológica a los 3 meses y de curación clínica y micológica a los 9 meses.</p> <p>No se observó diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.1$) entre ambos grupos.</p> <p>El itraconazol presenta tasas de curación alrededor del 80% en onicomicosis por <i>Candida</i>, sobre todo en las uñas de las manos.</p> <p>En el tratamiento de onicomicosis por <i>Candida</i> se encuentran mejores resultados con itraconazol que con terbinafina.</p> <p>(Rigopoulos. 2003)</p>	<p>Ref. – 32</p> <p>NE II-i</p>
---	---------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo de este estudio piloto fue comparar el tratamiento con terbinafina vs itraconazol en pulsos para la onicomicosis de los pies producidas por <i>Candida</i>.</p> <p>Estudio clínico abierto en el que se incluyeron 16 pacientes con cultivos positivos para <i>Candida</i>; la variedad clínica de onicomicosis fue la subungueal distal con el 35% de afección en al menos una uña.</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento con</p>	<p>Ref. – 33</p> <p>NE IV</p>
--	-------------------------------

<p>itraconazol y terbinafina. En el grupo con terbinafina se incluyeron 9 pacientes y 7 en el de itraconazol. La curación micológica de la uña afectada fue 4/9 (0.444%) en el grupo de terbinafina vs 3/7 (0.429%) en el grupo de itraconazol. No se obtuvo la curación clínica de la uña afectada en ambos grupos. En éste artículo es limitado debido a que son pocos pacientes y no se menciona la duración y la posología de ambos tratamientos. (Warshaw. 2005)</p>	
--	--

<p>Recomendación</p> <p>En el tratamiento de onicomicosis por levaduras del género Candida se pueden usar el Itraconazol y el fluconazol, ya que muestran mejores tasas de curación. El itraconazol en terapia continua de 200 mg/día por un periodo de 3 a 4 meses, o en pulsos 400 mg/día por una semana al mes durante 3 a 4 meses. El fluconazol puede ser usado a una dosis de 300 mg/semana. La duración del tratamiento es de 6 semanas en onicomicosis de las manos y de 3 meses para la de los pies.</p> <p>Ciclopirox laca al 8% y amorolfina en laca al 5% son eficaces contra Cándida y pueden ser usadas en combinación con el tratamiento sistémico.</p> <p>La terbinafina no es de primera línea en el tratamiento de onicomicosis producidas por Candida, porque presenta bajas tasas de curación a largo plazo y requiere dosis de 500 mg/día debido a que la MIC es superior a la empleada para dermatofitos</p>	<p>B</p> <p>C</p> <p>C</p>
--	----------------------------

TERAPIA COMBINADA.

TERBINAFINA MÁS TRATAMIENTO TOPICO

TERBINAFINA MÁS AMOROLFINA

<p>Evidencia</p> <p>Este estudio multicentrico, abierto y aleatorizado fue diseñado para determinar la eficacia de la terapia combinada de amorolfina y terbinafina en comparación con terbinafina en onicomicosis por dermatofitos.</p>	<p>Ref. – 34 NE I</p>
---	---------------------------------

<p>Se incluyeron 147 pacientes con onicomicosis dermatofítica que se dividieron en tres grupos. En el uno 50, en el dos 48 y en el tres 49. A los del grupo 1 se les administro 250 mg/día de terbinafina por 6 semanas más amorolfina al 5% en laca por 15 meses; a los del grupo 2 se les prescribió 250 mg/día de terbinafina por 12 semanas más amorolfina en laca al 5% una vez a la semana por 15 meses y al grupo 3 se le dió 250 mg/día de terbinafina por 12 semanas.</p> <p>Se determino el porcentaje de éxito de cada grupo calculado con un intervalo de confianza del 95%.</p> <p>Resultados</p> <p>A los 3 meses se evaluaron a 121 pacientes.</p> <p>La curación clínica y micológica se obtuvo en un 44% en el grupo 1, 72.3% en el 2 y en el 3 de 37.5%.</p> <p>Se obtuvo una tasa de respuesta superior en el grupo tratado con 250 mg/día de terbinafina por 12 semanas más amorolfina en laca por 15 meses. (Baran. 2000)</p>	
--	--

<p>Evidencia</p> <p>Estudio multicéntrico, aleatorio, abierto, en el que se incluyeron a 249 pacientes para comparar la eficacia de terbinafina más amorolfina vs terbinafina en el tratamiento de onicomicosis dermatofítica con afección matricial.</p> <p>En el grupo 1 se administró 250 mg/día de terbinafina por 3 meses más amorolfina en laca al 5% una vez a la semana por 12 meses y en grupo 2 se empleo 250 mg/día de terbinafina por 3 meses.</p> <p>La duración del estudio fue de 18 meses (12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento para el grupo 1 y 3 meses de tratamiento con 15 meses de seguimiento en el grupo 2.</p> <p>La curación clínica y micológica se valoró los 18 meses.</p> <p>De los 249 pacientes, 129 fueron tratados con terbinafina y 120 con terbinafina más amorolfina.</p> <p>El 83.5% de los pacientes terminaron el estudio.</p> <p>El tratamiento con terbinafina más amorolfina presentó una tasa de curación clínica y micológica del 59.2% y el de terbinafina en monoterapia fue de 45%. (P= 0.03).</p> <p>(Baran. R. 2007)</p>	<p>Ref - 35</p> <p>NE II- ii</p>
--	----------------------------------

<p>Evidencia</p>	<p>Ref- 36</p>
------------------	----------------

<p>En 47 pacientes con onicomicosis dermatofítica se evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento con terbinafina en 3 pulsos (500 mg de terbinafina por una semana al mes) más la aplicación diaria de terbinafina al 1%. La valoración clínica y micológica se realizó un año después de haber iniciado el tratamiento. La curación completa se observó en 41 pacientes, mejoría importante en tres y mejoría leve en tres.</p> <p>El tratamiento con 3 pulsos de terbinafina más la aplicación de terbinafina en crema al 1% es seguro y eficaz en el tratamiento de onicomicosis dermatofítica. (Takahata Y 2009)</p>	NE IV
--	-------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la terapia combinada con terbinafina 250mg/día por tres meses más la aplicación de amorolfina en laca al 5% una vez a la semana por 12 a 15 meses es más efectiva en onicomicosis dermatofítica comparada con el empleo de terbinafina en monoterapia.</p>	B
--	---

TERBINAFINA MÁS CICLOPIROX

<p>Evidencia</p> <p>Estudio aleatorizado en el que se incluyeron 80 pacientes con onicomicosis dermatofítica, se comparó la eficacia de 250 mg/día de terbinafina por 16 semanas vs 250 mg/día de terbinafina/16 semanas más ciclopiroxolamina en laca una vez al día por 9 meses.</p> <p>Resultados</p> <p>A los 9 meses la tasa de curación micológica fue de 64.7% en el grupo de terbinafina en monoterapia y de 88.2% en el de terbinafina con ciclopirox. (p <0.05).</p> <p>No se observó diferencia significativa en la tasa de curación completa entre ambos grupos.</p> <p>En el estudio se concluyó que la terapia combinada de terbinafina más ciclopirox en laca es un tratamiento seguro y eficaz en el tratamiento de onicomicosis dermatofítica. (Avner, 2005. Abstract)</p>	<p>Ref.- G1</p> <p>NE II-i</p> <p>Ref 37</p>
--	--

Evidencia	Ref. –
-----------	--------

<p>Estudio piloto, multicéntrico, ciego, aleatorizado, controlado, en el que se incluyeron a 73 pacientes para evaluar la seguridad y eficacia de 3 esquemas de tratamiento para onicomicosis con compromiso ungueal igual o mayor al 60% o con afección de la matriz ungueal.</p> <p>En el grupo 1 se administró 250 mg/día de terbinafina en el primer y tercer mes más ciclopirox en laca al 8% una vez al día por 48 semanas.</p> <p>En el grupo 2 se empleó 250 mg/día de terbinafina por 3 meses más ciclopirox en laca al 8% diario por 48 semanas.</p> <p>En el grupo 3 el tratamiento fue con 250 mg/día de terbinafina por 3 meses. A la semana 48 la curación micológica fue de 66.7% en el grupo 1, de 70.4% en el grupo 2 y de 56% en el grupo 3</p> <p>La curación micológica con mejoría clínica del 90% fue de 40.0% en el grupo 1, de 33% en el grupo 2 y de 34.8% en el 3.</p> <p>La terapia combinada de terbinafina más ciclopirox laca constituye una alternativa en el tratamiento de las onicomicosis dermatofíticas con afección ungueal de moderada a severa. (Gupta A, 2005).</p>	<p>38 NE II-i</p>
---	-----------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la administración de terbinafina 250 mg/día más la aplicación de ciclopirox en laca por un periodo de 9 a 12 meses para la onicomicosis dermatofítica.</p>	<p>B</p>
--	----------

**ITRACONAZOL MAS TRATAMIENTO TÓPICO
ITRACONAZOL MAS AMOROLFINA**

<p>Evidencia</p> <p>Estudio multicéntrico que comparó la eficacia de itraconazol en monoterapia vs itraconazol más amorolfina en laca en onicomicosis de los pies.</p> <p>La tasa de curación micológica fue de 93.9% en los pacientes tratados con 200 mg/día de itraconazol por 12 semanas más amorolfina en laca al 5% por 24 semanas, de 83.7% en los que se empleó 200 mg/día de itraconazol por 6 semanas mas amorolfina en laca al 5% por 24 semanas y de 68.8% en los que se usó 200 mg/día de itraconazol por 12 semanas en monoterapia.</p>	<p>Ref. – G3 NE II- ii</p>
---	--

<p>Estudio abierto, aleatorizado con 131 pacientes en el que se compararon 3 esquemas de tratamiento para onicomicosis con compromiso matricial. El primer esquema consistió en administración de 200 mg/día de itraconazol por 6 semanas más amorolfina una vez a la semana por 24 semanas. El segundo con 200 mg/día de itraconazol por 12 semanas más amorolfina al 5% en laca una vez a la semana por 24 semanas, el tercero con 200 mg/día de itraconazol por 12 semanas.</p> <p>La curación micológica en la semana 12 se realizó en 42 de 45 pacientes (93.3%) en el primer esquema, 29 de 35 (82.9%) en el segundo y 14 de 34 (41.1%) en el tercero.</p> <p>La curación clínica y micológica a la semana 24 fue de 83.7 %, 93.9 y 68.8 en el primero, segundo y tercer esquema respectivamente, con una p < de 0.05. Los autores concluyen que es mejor la combinación de itraconazol más amorolfina en laca. (Lecha M).</p>	<p>Ref – 39 NE II- ii</p>
---	---------------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la administración de 200 mg/día de itraconazol por 3 meses más amorolfina en laca al 5 % una vez por semana por 12 o 24 semanas ya que se producen mejores tasas de curación que el itraconazol en monoterapia.</p>	
--	--

MEDIDAS ADYUVANTES
BIFONAZOL/UREA

<p>Evidencia</p> <p>En 44 pacientes con onicomicosis dermatofítica se administro crema de bifonazol al 1% y urea al 40% en dos modalidades.</p> <p>Tratamiento 1 Se aplicó crema de bifonazol al 1% combinado con urea al 40% con método oclusivo (papel celofán y cinta adhesiva), durante una semana en uñas de las manos y dos semanas en las de los pies. Al termino de éste período se corto la uña en su totalidad con tijeras y en la base se realizó curetaje. Al eliminar la uña se aplicó bifonazol en crema al 1% dos veces al día en el lecho ungueal y en el pliegue ungueal durante el periodo de seguimiento.</p> <p>Tratamiento 2 El bifonazol al 1% con urea se aplicó por 7 noches, se cortó la parte distal de</p>	<p>Ref. – 40 NE IV</p>
--	--------------------------------

<p>la uña, posteriormente se aplicó bifonazol al 1% dos veces al día sobre el lecho ungueal. En caso de presentar opacidad, onicosis o paquioniquia se aplicó de manera adicional bifonazol/ urea por dos ó tres noches.</p> <p>Resultados</p> <p>El tratamiento se aplicó 48 uñas, 24 de cada grupo.</p> <p>Tratamiento 1: Curación clínica y micológica en 5 uñas (21%) a la semana 12 y en 3 (12.5%) en la semana 24.</p> <p>Tratamiento 2: Curación clínica y micológica en 15 uñas (62.5%) a la semana 12 y en 11 (50%) en la semana 24.</p> <p>(Hay. 1988)</p>	
--	--

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la aplicación de bifonazol al 1%/urea al 40% por 7 noches en onicomycosis con el corte posterior de la parte distal de la uña y la aplicación de bifonazol dos veces al día hasta obtener la curación completa</p>	<p>C</p>
--	----------

<p>Evidencia</p> <p>En éste estudio se empleo bifonazol/urea en 29 pacientes con más del 50% de superficie ungueal afectada</p> <p>Los dermatofitos fueron la causa de la onicomycosis en 14 casos, las levaduras en 10 y los mohos no dermatofitos en 5.</p> <p>Se aplicó el tratamiento en 17 uñas de las manos y 27 de los pies</p> <p>El bifonazol 1%/urea 40% se aplicó diariamente por la noche hasta que se removió la uña y se continuó con bifonazol crema al 1%.</p> <p>El seguimiento de los pacientes fue de 6 a 18 meses.</p> <p>La curación se definió como uña sana con cultivos negativos; gran mejoría como afección ungueal menor al 25% con cultivos negativos; mejoría parcial como afección ungueal del 25 al 50% y falla terapéutica como mejoría clínica nula con cultivos positivos.</p> <p>Resultados.</p> <p>La tasa de curación fue de 81% en las uñas de las manos y de 69% en las de los pies.</p> <p>El tiempo para retirar el área ungueal infectada varió de 7 a 45 días, con un tiempo promedio de 22 días.</p> <p>La respuesta clínica y la obtención de cultivos negativos fueron similares, independientemente del agente etiológico.</p> <p>En tres casos de paroniquia por Candida se produjo mejoría considerable.</p> <p>(1991- Rodríguez J. 2001)</p>	<p>Ref. – 41 NE IV</p>
--	--------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>El tratamiento de bifonazol/ urea no es el tratamiento de elección de onicomicosis con afección mayor al 50%, en caso de emplearlo se debe de administrar diariamente por la noche hasta que se remueva la uña y continuar con crema de bifonazol al 1%.</p>	C
--	---

<p>Evidencia</p> <p>Estudio en 50 pacientes con onicomicosis en tratamiento con bifonazol al 1% y urea al 40% en forma oclusiva diariamente por la noche. Estudio abierto, prospectivo, descriptivo y aleatorizado. El área de afección ungueal se cortó con bisturí antes de la aplicación del tratamiento tópico. La duración del tratamiento fue de 6 a 32 días. (T1) Después de la eliminación de la uña se aplicó bifonazol 1%/ urea 40% en el lecho ungueal por tres días, posteriormente en aplicación nocturna bifonazol por 6 semanas (T2). Se realizó una evaluación clínica y micológica a la cuarta semana posterior a la aplicación de bifonazol (T3) y a la semana 1 (T4) y 3 (T5) después fase T3.</p> <p>Resultados</p> <p>En 38 pacientes la onicomicosis afecto las uñas de los pies, en 9 casos a las de las manos y en tres casos manos y pies. En 23 pacientes se encontraron 2 uñas afectadas, en 18 una y en nueve 3 uñas afectadas. La eliminación completa de la uña se llevó a cabo entre 6 y 32 días. Cuarenta y cinco pacientes finalizaron el estudio y tuvieron cultivo negativo después del primer y cuarto mes del tratamiento. (Bonifaz, 1995)</p>	<p>Ref. – 42</p> <p>NE IV</p>
---	-------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda cortar el área ungueal afectada con la posterior aplicación nocturna de bifonazol/urea en forma oclusiva por 6 a 32 días y después continuar con crema de bifonazol al 1% por 6 semanas.</p>	C
--	---

<p>Evidencia</p> <p>Estudio doble ciego de 98 pacientes en el que se comparó la eficacia de bifonazol al 1%/urea al 40% vs griseofulvina más bifonazol al 1%/urea al 40%.</p>	<p>Ref. – 43</p> <p>NE II-ii</p>
---	----------------------------------

<p>La onicomicosis de los pies fue observada en 91 pacientes y 7 en las de las manos.</p> <p>Primera fase Se aplicó bifonazol al 1% / urea al 40% diariamente con técnica oclusiva hasta que la uña parasitada se eliminara por completo.</p> <p>Segunda fase (Se formaron 2 grupos aleatorizados). En un grupo de 48 pacientes se administro griseofulvina 500 mg/día más bifonazol al 1% en crema en el lecho ungueal por 4 semanas, en el otro grupo de 50 pacientes se empleó tratamiento con placebo más la aplicación de bifonazol al 1% por 4 semanas.</p> <p>Resultados. La curación micológica posterior a la eliminación de la lamina ungueal fue de 96% (45 de 48 pacientes) en el grupo de griseofulvina y de 96% (48 de 50 pacientes) en el grupo con placebo</p> <p>El 95% de los pacientes del grupo de griseofulvina y el 80 % de los de placebo presentaron exámenes micológicos negativos a los 3 días de haber finalizado el estudio. El 100% de los pacientes del grupo de griseofulvina y el 86 % de los de placebo presentaron exámenes micológicos negativos al mes de haber finalizado el estudio. El 93% de los pacientes del grupo de griseofulvina y el 66 % de los de placebo presentaron exámenes micológicos negativos a los 4 meses de haber finalizado el estudio (P< 0.01).</p> <p>La curación clínica y micológica se presentó en 21 pacientes (43.7%) en el grupo de griseofulvina/bifonazol y en 10 (20%) en el grupo de placebo/bifonazol. (Friedman- Birnbaum, 1997)</p>	
---	--

<p>Evidencia</p> <p>Estudio multicéntrico, aleatorizado en 104 pacientes en los que se comparó el fluconazol con y sin urea en el tratamiento de onicomicosis.</p> <p>Resultados Se observó curación clínica y micológica en 36 de 51 pacientes (71 %) de los que recibieron el tratamiento con fluconazol/urea y 27 de 53 (51%) en los de fluconazol/sin urea. (P < de 0.05).</p>	<p>Ref.- G1 NE IV</p>
---	------------------------------------

<p>Recomendación</p> <p>Se recomienda la aplicación nocturna diaria de bifonazol al 1%/urea al 40%</p>	<p>C</p>
--	----------

en forma oclusiva hasta eliminar la uña parasitada con administración posterior de griseofulvina por un mes.	
--	--

AVULSIÓN QUIRÚRGICA MÁS TRATAMIENTO TÓPICO

<p>Evidencia</p> <p>Un paciente presento onicomycosis con paquioniquia del dedo pulgar de la mano izquierda.</p> <p>Se realizó avulsión quirúrgica parcial de la lámina ungueal más la aplicación de un ketoconazol crema al 2% de manera oclusiva. El paciente presentó mejoría clínica sin curación micológica con evidencia de hifas en la región proximal de la uña en el estudio histopatológico.</p> <p>La avulsión de la uña en onicomycosis distal más la aplicación de ketoconazol crema al 2% oclusivo conlleva a fracasos en más del 50% de los casos.</p> <p>(Baden, 1994)</p>	<p>Ref. – 44 NE IV</p>
--	--------------------------------

<p>Evidencia</p> <p>Estudio aleatorizado en 40 pacientes con onicomycosis en el que se evaluó el tratamiento con avulsión quirúrgica más tratamiento tópico 2 veces al día. Se formaron 4 grupos con 10 pacientes cada uno para la aplicación de 4 esquemas de tratamiento.</p> <p>Grupo 1. Avulsión de la uña con aplicación posterior de ketoconazol crema</p> <p>Grupo 2. Avulsión de la uña con aplicación posterior de ketoconazol crema en forma oclusiva.</p> <p>Grupo 3. Avulsión de la uña seguido de oxiconazol crema.</p> <p>Grupo 4. Avulsión de la uña seguido de oxiconazol crema en oclusión.</p> <p>El tratamiento se aplicó hasta la curación clínica y micológica de las uñas. El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente por un periodo de 6 meses</p> <p>Resultados.</p> <p>Presentaron curación 3 de 7 pacientes (43%) que finalizaron el tratamiento en el grupo 1, cuatro de 6 (67%) en el grupo 2, dos de 6 (33%) en el grupo 3 y seis de 8 (75%) en el grupo 4.</p> <p>Se obtuvo curación en 7 pacientes en el grupo de ketoconazol (54%) y 8 pacientes (57%) en el grupo de oxiconazol.</p> <p>La curación se observó en 71% y 38 % de los pacientes que terminaron el</p>	<p>Ref. – 45 NE IV</p>
---	--------------------------------

tratamiento con antimicótico oclusivo y no oclusivo respectivamente. (Grover, 2007)	
---	--

<p>Recomendación</p> <p>No se recomienda la avulsión quirúrgica de la uña, existen pocos estudios para sustentar ésta modalidad terapéutica a pesar de que en un estudio se observó una curación micológica que varió de 33 % a 75% debido a que en el manejo quirúrgico se puede presentar daño matricial con distrofia ungueal posterior.</p>	D
---	---

TERAPIA FOTODINAMICA

<p>Evidencia</p> <p>Se describen dos pacientes que presentaron un resultado satisfactorio con terapia fotodinámica.</p> <p>Caso 1. Paciente de 80 años de edad con síndrome de Sjôgren que presentaba onicomycosis por <i>T. rubrum</i> en el pie derecho de 3 años de evolución. Recibió tratamiento con terbinafina tópica por 2 años sin mejoría.</p> <p>Caso 2. Paciente de 31 años con onicomycosis en pie izquierdo, el año previo tomo itraconazol, se discontinuó el tratamiento por epigastralgia.</p> <p>Se aplicó urea al 20 % en forma oclusiva por 10 horas, posteriormente una solución de ácido 5 aminolevulínico (ALA) al 20 % de forma oclusiva por 5 horas con aplicación posterior de luz pulsada intensa.</p> <p>El ácido 5 aminolevulínico se aplicó de manera semanal. Ambos pacientes presentaron dolor durante el tratamiento.</p> <p>El primer paciente recibió 7 sesiones de terapia fotodinámica, la uña afectada mejoró después de las sesiones, el examen directo y cultivo fueron negativos.</p> <p>Después de 6 meses de seguimiento no se observó recurrencia.</p> <p>El segundo paciente recibió 6 sesiones. Después de la terapia fotodinámica el área afectada presentó mejoría y no se observaron dermatofitos en el examen directo y cultivo. No hubo recurrencia clínica en los 3 meses</p>	<p>Ref. – 46 NE IV FR C</p>
---	---

posteriores al tratamiento. (Watanabe 2008)	
--	--

<p>Recomendación</p> <p>La terapia fotodinámica es una nueva terapia para onicomicosis, pero no se recomienda de primera instancia por su elevado costo, además porque se requiere de equipo adecuado para realizar el tratamiento y por falta de estudios con un mayor número de pacientes y estudios controlados en donde se vea la eficacia en los pacientes con onicomicosis.</p>	D
---	---

Luz de 870 y 930 nm

<p>Evidencia</p> <p>El Noveon (láser diódo) con una longitud de onda dual de 870 y 930 nm. En este estudio aleatorizado y controlado se utilizaron sesiones de onda dual de 870 y 930 nm con parámetros establecidos que se aplicaron a los días 1, 14, 42 y 120. Se tomaron mediciones con fotografías obtenidas periódicamente durante los 180 días del seguimiento. De 16 uñas con onicomicosis, en 10 (63%) se observó mejoría con un crecimiento de uña sana de al menos 3 mm. El cultivo negativo se observó en el 30% a los 180 días.</p>	Ref - 47 NE - IV
--	---------------------

<p>Recomendación</p> <p>No se recomienda la luz dual de 870 y 930 nm en el tratamiento de onicomicosis por sus bajas tasas de curación.</p>	D
---	---

Laser Nd-YAD

<p>Evidencia</p> <p>El objetivo del estudio fue evaluar en 8 pacientes el laser Nd-YAG de 1064 nm a 0.65 milisegundos para tratamiento de onicomicosis. Se trataron con 2 a 3 sesiones espaciadas por un tiempo de tres semanas.</p>	Ref - 48 NE - IV
--	---------------------

Siete pacientes presentaron cultivo negativo después de la tercera sesión. El tratamiento fue tolerado adecuadamente por todos los pacientes.	
---	--

<p>Recomendación</p> <p>Estos datos sugieren que el tratamiento de la onicomicosis con un láser Nd - YAG de 1064 nm debe ser más estudiado para determinar el resultado a largo plazo; así como determinar el número de sesiones de tratamiento adecuadas para cada paciente.</p> <p>No se recomienda el empleo del láser Nd -YAG hasta que existan estudios aleatorizados y controlados que respalden el empleo de ésta terapia.</p>	D
---	---

Tratamiento tópico para onicomicosis dermatofítica

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Amorolfina laca al 5%	I	A
Ciclopirox laca el 8%	II-ii	B

Tratamiento tópico para onicomicosis por Candida

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Amorolfina laca al 5%	IV	C
Ciclopirox laca el 8%	IV	C

Tratamiento tópico para onicomicosis por mohos no dermatofitos

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Amorolfina laca al 5%	IV	C
Ciclopirox laca el 8%	IV	C

Tratamiento sistémico para onicomicosis por dermatofitos

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Terbinafina	I	A
Itraconazol	I	A
Fluconazol	II-ii	C
Griseofulvina	II-ii	D
Ketoconazol	IV	E

Tratamiento combinado para onicomicosis por dermatofitos

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Terbinafina más amorolfina	I	A
Terbinafina más ciclopirox	II-i	B
Itraconazol más amorolfina	II-i	B

Tratamiento sistémico para onicomicosis por Candida

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Itraconazol	II-I	B
Fluconazol	IV	C
Terbinafina	IV	D

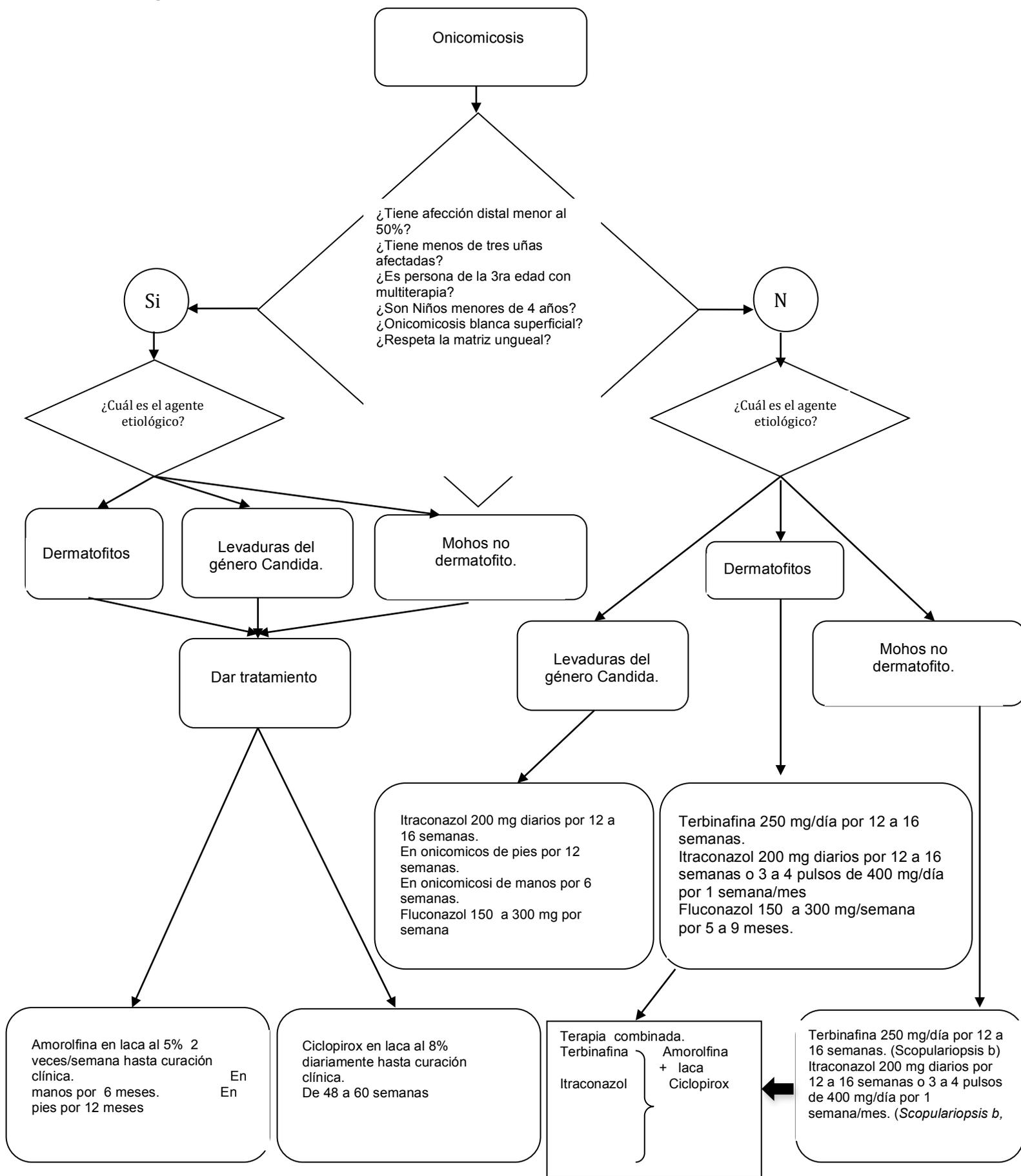
Tratamiento sistémico para onicomicosis por mohos no dermatofitos

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Itraconazol	II-ii	B
Terbinafina	II-ii	C
Fluconazol	IV	E

Medidas ayudantes para tratamiento de onicomicosis

Intervención o medicamento	Evidencia	Recomendación
Urea/ Bifonazol	II-ii	C
Avulsión quirúrgica más tratamiento tópico	IV	D
Terapia fotodinámica	IV	D
Luz de 870 y 930 nm	IV	D
Láser Nd-YAG	IV	D

Algoritmo de tratamiento



ANEXOS

Anexo 1

ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía están específicamente descritos.

4 3 2 1

Comentarios

2. Lo(s) aspecto(s) clínicos cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).

4 3 2 1

Comentarios

3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.

4 3 2 1

Comentarios

PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.

4 3 2 1

Comentarios

5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.

4 3 2 1

Comentarios

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

4 3 2 1

Comentarios

7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana.

4 3 2 1

Comentarios

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.

4 3 2 1

Comentarios

9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.

4 3 2 1

Comentarios

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente definidos.

4 3 2 1

Comentarios

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.

4 3 2 1

Comentarios

12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

4 3 2 1

Comentarios

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.

4 3 2 1

Comentarios

14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

4 3 2 1

Comentarios

CLARIDAD Y PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.

4 3 2 1

Comentarios

16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.

4 3 2 1

Comentarios

17. Las recomendaciones claves son fácilmente identificables.

4 3 2 1

Comentarios

18. La guía se apoya con herramientas para su aplicación.

4 3 2 1

Comentarios

APLICABILIDAD

19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las

recomendaciones.

4 3 2 1

Comentarios

20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.

4 3 2 1

Comentarios

21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.

4 3 2 1

Comentarios

INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.

4 3 2 1

Comentarios

23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.

4 3 2 1

Comentarios

EVALUACIÓN GLOBAL

¿Recomendaría esta guía para su uso en la práctica?

4 3 2 1

Comentarios

Anexo 2. Instrumento Clínico para validación de GPC

Se consideró necesario crear un instrumento con enfoque clínico, como resultado de analizar el alcance del instrumento AGREE en cuanto a su capacidad para identificar omisiones o redundancias específicas, íntimamente relacionadas al aspecto clínico. Éste es un instrumento genérico con enfoque clínico, que se elaboró y validó en apariencia y contenido, por un grupo de médicos con diferentes especialidades y con grado de maestros.

El proceso de elaboración y validación se realizó de noviembre a diciembre de 2007 mediante la técnica formal de consenso de grupo nominal. Dicho método pretende obtener una visión colectiva de expertos sobre un tema a partir de rondas repetidas de preguntas. Los participantes en el proceso son reunidos repetidamente hasta obtener un acuerdo cercano a 100%. El consenso se obtuvo por un procedimiento de agregación de juicios individuales.

Autores

- a) María Luisa Peralta Pedrero

INSTRUMENTO CLÍNICO PARA VALIDACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

Introducción

Estimado Doctor, el presente cuestionario tiene la finalidad de determinar si la GPC que usted evaluará es acorde con el objetivo y propósito clínico para el que fue creada, así como, identificar si contiene **información redundante, no útil o contradictoria**.

Su evaluación permitirá determinar la **validez teórica** de la GPC que consiste en la validez de apariencia y de contenido. La **validez de apariencia** establece si por su forma o aspecto será útil en el ámbito donde se piensa aplicar, si sus recomendaciones podrán ser aplicadas por los **médicos** que serán los usuarios y si los **pacientes** en que se

va a aplicar podrán recibir y realizar las indicaciones. La **validez de contenido** garantiza que la GPC contenga **todas las alternativas de manejo médico** que satisfagan los cuestionamientos probables que se requieran para evitar variaciones inexplicables en la asistencia al paciente, mejorar la calidad de la atención y facilitar la toma de decisiones del médico tratante, así como el o los tratamiento más adecuados y eficientes para la atención institucional de los pacientes en el nivel de atención que específicamente señala la GPC.

La GPC fue desarrollada utilizando una metodología mixta de adaptación/actualización, utilizando como documentos de referencia guías publicadas en idioma inglés y español, basadas en la evidencia, con claridad y consistencia en las recomendaciones y de publicación reciente, así como artículos con revisiones sistemáticas, metanálisis. Por lo que le pedimos que cualquier observación con relación a la evidencia y recomendación se sustente con el nivel de evidencia y la cita bibliográfica.

CEDULA DE VALIDACIÓN EXTERNA

Fecha ___/___/___ . Folio: **(Para uso del CDP)**

Ficha de Identificación:

Nombre de la GPC

Nombre del evaluador externo

Edad ___ años. Sexo (F) (M).

Adscripción _____

Especialidad _____

Antigüedad en la práctica de la especialidad _____ años _____ meses.

INSTRUCCIONES:

1. Leer la GPC **completa**
2. Con base en el propósito clínico de la GPC, analizar cada una de las secciones (detección, pruebas diagnósticas, tratamiento farmacológico/ quirúrgico, rehabilitación, criterios de referencia, costos) y en forma simultanea contestar las preguntas que corresponda a la guía que usted va a evaluar.

Nota:

Si necesita mayor espacio para observaciones y comentarios los puede anexar al final; si usted lo considera necesario puede efectuar observaciones y sugerencias directamente en la GPC, identificándolas con **la herramienta de control de cambios**.

OBJETIVO

1. ¿Los beneficios en salud esperados con la elaboración de esta GPC se apegan al problema que se presenta en la atención médica de esta área clínica?

SI () NO () explicar _____

USUARIOS

2. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe INCLUIRSE algún otro?

SI () ¿quién? _____ NO ()

3. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe OMITIRSE alguno?

SI () ¿quién? _____ NO ()

POBLACIÓN BLANCO

4. Respecto a los pacientes en los que se aplicará la guía se encuentran descritas **todas sus características personales y clínicas**, que por su frecuencia o relevancia, **puedan influir en la toma de decisión del clínico**.

SI () NO () ¿Cuáles sugiere agregar?

RECOMENDACIONES

5. Considerando el problema al cual responde cada una de las recomendaciones ¿Se presentan **todas** las alternativas necesarias para la toma de decisión por parte del clínico?

SI () NO () ¿Cuál falta?

6. ¿Alguna de las recomendaciones debe **ser omitida**?

SI () NO () ¿Cuál y por qué?

7. ¿Las recomendaciones que contiene están **actualizadas**?

SI () NO () explicar _____

8. ¿Las recomendaciones son **aplicables** en la práctica clínica cotidiana del área donde se plantea que será utilizada?

SI () NO () explicar _____

9. ¿Se consideró **las variantes fisiológicas** y la **co-morbilidad** más frecuente o relevante de la población blanco **que usualmente dificulta la toma de decisión** del médico tratante que será usuario de ésta GPC?

SI () NO () explicar _____

I. RECOMENDACIONES PARA LAS GPC RELACIONADAS CON PREVENCIÓN O DETECCIÓN

De acuerdo a las preguntas clínicas planteadas:

10. ¿Se omite alguna de las actividades para prevenir el problema de estudio?

SI () NO () No aplica ¿Indique cual(es)?

11. ¿Se omite alguna de las actividades para detectar el problema de estudio?

SI () NO () No aplica ¿Indique cual(es)?

12. ¿Se indica el personal responsable de llevar a cabo cada actividad de prevención o detección?

SI () NO () explicar _____

13. ¿Las actividades de prevención o detección indicadas en la guía han demostrado, en la práctica clínica usual, ser útiles?

SI () NO () explicar _____

14. ¿Existe evidencia científica de su utilidad para prevenir o detectar el problema de estudio?

SI () NO () explicar _____

15. ¿Se consideran las limitaciones de la institución, del personal de salud y del paciente para que se lleven a cabo estas actividades?

SI () NO () explicar _____

16. ¿Se especifica en forma objetiva en que momento y lugar deben llevarse a cabo estas acciones?

SI () NO () explicar _____

17. ¿Se indica la forma de evaluar los resultados de la prevención o detección oportuna?

SI () NO () explicar _____

II. RECOMENDACIONES SOBRE CRITERIOS DE REFERENCIA ENTRE NIVELES DE ATENCIÓN

18. ¿Los criterios de referencia que presenta la GPC son apegados a la realidad?

SI () NO () explicar _____

19. ¿Se ha omitido algún criterio de referencia?

SI () NO () explicar _____

20. ¿Debe ser eliminado algún criterio de referencia?

SI () NO () explicar _____

III. RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

21. ¿Esta usted de acuerdo con las pruebas diagnósticas (**laboratorio y gabinete**) recomendadas?

SI () NO () explicar _____

22. ¿Esta usted de acuerdo en **la secuencia** de pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete) recomendadas?

SI () NO () explicar _____

23. ¿Las recomendaciones hacen explícita **la periodicidad** en que las pruebas de laboratorio o gabinete deben repetirse de acuerdo a la evidencia científica disponible?

SI () NO () explicar _____

24. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa diagnóstica recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI () NO () explicar _____

25. ¿Se indican los beneficios y **riesgos probables** de las pruebas de laboratorio y gabinete recomendados?

SI () NO () explicar _____

26. ¿Se refieren las circunstancias en las que, de acuerdo a la evidencia científica actual, determinadas pruebas de **laboratorio y gabinete**, ya **no deben efectuarse**?

SI () NO () explicar _____

IV. RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

27. ¿Esta usted de acuerdo en el tratamiento que se presenta como **primera elección**?

SI () NO () explicar _____

28. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI () NO () explicar _____

29. ¿Se indican los beneficios y **eventos adversos** de los medicamentos que se recomiendan?

SI () NO () explicar _____

30. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco-fármaco mas graves o frecuentes?**

SI () NO () explicar _____

31. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco enfermedad mas graves o frecuentes?**

SI () NO () explicar _____

32. ¿Las recomendaciones refieren **sin ambigüedad** el tipo de fármaco, dosis, periodicidad y tiempo de tratamiento con base en la evidencia científica?

SI () NO () explicar _____

33. ¿Se refieren las **metas a alcanzar** para evaluar el resultado del tratamiento?

SI () NO () explicar _____

ASPECTOS GENERALES

La mayoría de las GPC son adaptaciones de guías elaboradas en otros países, por lo que es necesaria una valoración cuidadosa de los términos empleados así como de la infraestructura y recursos con los que se cuenta, si bien es necesario que las recomendaciones reflejen el estado de avance científico también deben presentarse las alternativas de acuerdo a los recursos disponibles en la actualidad en los centros donde serán utilizadas.

34. ¿Los términos empleados en la GPC que usted esta validando son de uso común en el área clínica específica en nuestro país?

SI () NO () explicar _____

35. ¿Las recomendaciones reflejan el estado de avance científico correspondiente?

SI () NO () explicar _____

36. ¿Las recomendaciones dan las alternativas necesarias para la toma de decisiones con los recursos actualmente disponibles?

SI () NO () explicar _____

37. Durante la elaboración de GPC es común que se identifiquen las áreas donde se requiere investigación; en la presente guía se pueden identificar estas áreas:

SI () NO () sugerencias _____

OBSERVACIONES

Definición de términos a abreviaturas

AGREE	Appraisal of guidelines research and evaluation
CK	Creatincinasa
FDA	Food and Drug Administration.
Kg	Kilogramo.
GPC	Guía de práctica clínica
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril-coenzima A
KOH	Hidróxido de potasio
MIC	Concentración mínima inhibitoria.
Mg	Miligramo
NE	Nivel de evidencia
Nm	Nanómetros
OBS	Onicomycosis blanca superficial
OC	Onicomycosis candidiásica
OSP	Onicomycosis subungueal proximal
OSLD	Onicodistrofia subungueal distal y lateral
OT	Onicodistrofia total
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
Ref.	Referencia
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
Spp	Sin especie
TEAH	Hidróxido de amonio tetra etil
Var	Variedad
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VPP	Valor predictivo positivo
vs	versus

-
- ⁱ Berker D. Fungal Nail Disease. *N Engl J Med.* 2009; 360:2108-2116
- ⁱⁱ Arenas R. Las onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Med Mex* 1990;126:84-91.
- ⁱⁱⁱ Arenas R, Bonifaz A, Padilla M. Onychomycosis. A Mexican survey. *J. Eur J Dermatol.* 2010 Sep-Oct;20:611-4
- ^{iv} Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994; 130: 15.
- ^v Sais G, Jucgla A, Peyri J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995; 132: 758-61.
- ^{vi} Roberts D. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992; 126: 23-7.
- ^{vii} Vender R, Lynde C, Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2006; 10:28-33
- ^{viii} Saunte D, Holgersen J, Haedersdal M. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:425-8
- ^{ix} Haneke E. Fungal infections of the nail. *Semin Dermatol* 1991; 10: 41-53.
- ^x Williams H. The epidemiology of onychomycosis in Britain. *Br J Dermatol* 1993; 129: 101-9.
- ^{xi} Perea S, Ramos M, Garau M, et al. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3226-30.
- ^{xii} Revisión del 1er consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis superficiales. 2001-2001.
- ^{xiii} Chang S, Hsu S, Tien K, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *Int J Dermatol.* 2008; 47:467-72
- ^{xiv} Larsen G, Haedersdal M, Svejgaard E. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83:206-9
- ^{xv} Kuvandik G, Cetin M, Genctoy G. The prevalence, epidemiology and risk factors for onychomycosis in hemodialysis patients. *BMC Infect Dis.* 2007; 7:102
- ^{xvi} Gaburri D, Chebli J, Zanine A. et al. Onychomycosis in inflammatory bowel diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:807-12
- ^{xvii} Padilla M, Bengoa B. Onicomicosis por mohos, *Dermatología Rev Mex.* 2004; 48: 237-241.
- ^{xviii} Roberts D. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992; 126: 23-7.
- ^{xix} Vásquez M, Arenas R. Onicomicosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos. *Gac Med Mex* 2008; 144: 7-10

-
- xx Gupta A, Sibbald G, Lynde C. Onychomycosis in children's: Prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 395-402.
- xxi Rios L. Onicomycosis dermatofítica en niños tratada con terbinafina. Tesis de posgrado 1994-1996.
- xxii Hay R. Fungal skin infections. *Arch Dis Child* 1992; 67:1065-7.
- xxiii Summerbell R. Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology* 1997; 194: 32-6.
- xxiv Midgley G, Moore M, Cook J, et al. Mycology of nail disorders. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68-74.
- xxv Nichols D, Midgley G. Onychomycosis caused by *Trichophyton equinum*. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 464-5.
- xxvi Reynoso S. Tiña de las uñas. Experiencia de diez años en el laboratorio de micología del centro dermatológico Pascua. *Rev Cent Dermatol Pascua*.1996;5:5-10
- xxvii Elewski B. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 415-29.
- xxviii Daniel C, Gupta A, Daniel M, et al. Candida infection of the nail: role of Candida as a primary or secondary pathogen. [Int J Dermatol](#). 1998; 37:904-7.
- xxix Del Rosso J, Zellis S, Gupta A. Itraconazole in the treatment of superficial cutaneous and mucosal Candida infections. [J Am Osteopath Assoc](#). 1998; 98:497-502.
- xxx Hay R, Baran R, Moore M, et al. Candida onychomycosis--an evaluation of the role of Candida species in nail disease. [Br J Dermatol](#). 1988;118:47-58
- xxxi Hazen K. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 462-78.
- xxxii Manzano P, Méndez L, Arenas R, et al. Onychomycosis-causing yeasts in four Mexican Dermatology centers and their antifungal susceptibility to azolic compounds. *Rev Iberoam Micol*. 2010.
- xxxiii Sengal R, Kimchi A, Kritzman A, et al. The frequency of Candida parapsilosis in onychomycosis. An epidemiological survey in Israel. *Mycoses*. 2000;43:349-53
- xxxiv López O, Torres J. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 1999; 16: 11-15.
- xxxv Arenas R, Isa Rafael. Onicomycosis por *Malassezia* sp ¿portadores o verdaderas onicomycosis. *Dermatología venezolana*. 2001; 39: 24-26.
- xxxvi Escobar M, Carmona J, Santamaria L. Onicomycosis por *Malassezia*. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 225-229
- xxxvii Tosti A, Piraccini B, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. [J Am Acad Dermatol](#). 2000; 42:217-24.
- xxxviii Gupta A, Jain H, Lynde C, et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:244-8.

-
- xxxix Gupta A, Cooper E, MacDonald P, et al. Utility of inoculum counting (Walshe and English criteria) in clinical diagnosis of onychomycosis caused by nondermatophytic filamentous fungi. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:2115-21.
- xl Fletcher C, Hay R, Midgley G, et al. Onychomycosis caused by infection with *Paecilomyces lilacinus*. *Br J Dermatol*. 1998; 139:1133-5.
- xli Marchisio V, Fusconi A, Querio F. *Scopulariopsis brevicaulis*: a keratinophilic or a keratinolytic fungus. *Mycoses* 2000; 43:281-92.
- xlii Gupta A, Elewski B. Nondermatophyte causes of onychomycosis and superficial mycoses. *Curr Top Med Mycol* 1996; 7:87-97.
- xliii Onsberg P. *Scopulariopsis brevicaulis* in nails. *Dermatologica*. 1980; 161:259-264.
- xliv Elewski B. Onychomycosis caused by *Scytalidium dimidiatum*. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35:336-8.
- xlv Greer D, Gutierrez M. Tinea pedis caused by *Hendersonula toruloidea*: a new problem in dermatology. *J. Am Acad Dermatol*. 1987; 16:1111-5.
- xlvi Elewski B, Greer D. *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum*: review and update. *Arch Dermatol* 1991;127:1041-4
- xlvii Hay R, Moore M. Clinical features of superficial fungal infections caused by *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium Hyalinum*. *Br. J. Dermatol* 1984; 110:677-83.
- xlviii Nelson P, Dignani M, Anaissie E. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:479-504.
- xlix Gupta A, Baran R, Summerbell R. *Fusarium* infections of the skin. *Cur Options Inf Dis*. 2000; 13:121-8.
- ¹ Tosti A, Piraccini B. Proximal subungueal onychomycosis due to *Aspergillus niger*: report of two cases. *Br J Dermatol* 1998; 139:157-7.
- ^{li} Contet-Audonneau N, Schmutz J, Basile A, et al. A new agent of onychomycosis in the elderly: *Onychocola canadensis*. *Eur J Dermatol*.1997; 7:115-117
- ^{lii} Gupta A, Horgan-Bell C, Summerbell R. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis*: Ten case reports and a review of the literature. [J Am Acad Dermatol](#). 1998; 39:410-7.
- ^{liii} Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol*. 1972; 105:263-74.
- ^{liv} Baran R, Hay R, Tosti A, et al. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 1998; 139:567-71.
- ^{lv} Zaias N, Glick B, Rebell G. Diagnosing and treating onychomycosis. *J Fam Pract* 1996; 42: 513-8.
- ^{lvi} Narro J, Rivero O, López J. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. 3ra ed. México DF. Editorial. Manual moderno, 2008, 879 -887
- ^{lvii} Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol A. et al. Onychomycosis and AIDS: clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990; 29: 337-9.

-
- ^{lviii} Hay R. literature review. Onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:1-7.
- ^{lix} Allevato M. Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28:164-77.
- ^{lx} Bengoa B. Onicomycosis por mohos en el centro dermatológico Pascua. Trabajo de investigación clínico. Disponible en la biblioteca el centro dermatológico Ladislao de la Pascua.
- ^{lxi} Baran R, Hay R, Garduno J. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19:72-81.
- ^{lxii} Finch J, Warshaw E. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther.* 2007; 20:31-46.
- ^{lxiii} Polak A. Kinetics of amorolfine in human nails. *Mycoses* 1993; 36:101-103.
- ^{lxiv} Lecha M, Effendy I, Feuilhade M. et al. Treatment Options development of consensus guidelines. *J Eur Acad Derm Venereol.* 2005; 19:25-33.
- ^{lxv} Reinel D. Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5 % nail laquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. *Dermatology* 1992; 184: 21–24.
- ^{lxvi} Reinel D, Clark C. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail laquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 44–49.
- ^{lxvii} Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, et al. Discoloration of the nail plate due to the misuse of amorolfine 5% nail laquer. *Acta Derm Venereol.* 1996; 76: 83–84.
- ^{lxviii} Nunley K, Cornelius L. Current management of onychomycosis. *J Hand Surg Am.* 2008; 33:1211-4.
- ^{lxix} Jain S, N Shegal V. Itraconazole: an effective oral antifungal for onychomyocsis. *International Journal of Dermatology* 2001; 40: 1-5.
- ^{lxx} Baran R, Gupta A, Piérard G. Pharmacotherapy of onychomycosis. [Expert Opin Pharmacother.](#) 2005; 6:609-24.
- ^{lxxi} Carrillo A, Tur C, Hernández J, et al. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol.*2010; 27:49–56
- ^{lxxii} Gupta A, Ryder J. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003; 21:469-79.
- ^{lxxiii} Vigiúé C. Tratamientos antifúngicos en dermatología. *Enciclopedia medico quirúrgica.* 2002 E-98-906-A-10
- ^{lxxiv} Katz H, Gupta A. Oral antifungal drug interactions: a mechanistic approach to understanding their cause. *Dermatol Clin.* 2003; 21:543-63.
- ^{lxxv} Iorizzo M, Piraccini B, Rech G, et al. Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. [Expert Opin Drug Deliv.](#) 2005; 2:435-40.

lxxvi Finch J, Warshaw M. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. [Dermatol Ther.](#) 2007; 20:31-46.

lxxvii Jain S, Sehgal V. Terbinafine, a unique oral antifungal: current perceptions. [Int J Dermatol.](#) 2000; 39:412-23.

Guías revisadas

G1 Seebacher C, Brasch J, Abeck D et al. Onychomycosis Guideline. *Mycoses* 2007; 50: 321-327.

G2 Roberts D, Taylor W, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003; 148:402-410

G3 Lecha M, Effendy I, Feuilhade M. et al. Treatment Options development of consensus guidelines. *J Eur Acad Derm Venereol.* 2005; 19: 25-33.

Referencias de la evidencia

1. Weinberg M, Koestenblatt K, Tutrone D. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:193-7
2. Lawry M, Haneke E, Strobeck K, et al. Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2000 Sep;136:1112-6.
3. Karimzadegan M, Mir A, Bouzari N, et al. Comparison of direct smear, culture and histology for the diagnosis of onychomycosis. *Australas J Dermatol.* 2007;48:18-21
4. Lilly K, Koshnick L, Grill P et al. Cost- effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated- measure, single- blinded, cross- sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:620-626.
5. Reisberg M, Abel C, Landthaler M et al. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid- Schiff- stained nail clippings. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 749-54
6. Shenoy M, Teerthsnath S, Karnaker K et al. Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using acid- Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74:226-9
7. Litz C, Cavagnolo R. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis: a large, single-institute study. *Br J Dermatol.* 2010 Sep;163:511-4.
8. Bontems O, Hauser M, Monod M. Evaluation of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay for dermatophyte and non dermatophyte identification in onychomycosis. *Br J Dermatol* 2009; 161:791-6.
9. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD 001434
10. Zaug M, Bergstraesser. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses. (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992;17:61–70
11. Gupta A, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:70-80.
12. Galitz J. Successful treatment of onychomycosis with ciclopirox nail lacquer: a case report. *Cutis* 2001; 68:23-4.

-
13. Shemer A, Nathanson N, Trau H, et al. Ciclopirox nail lacquer for the treatment of onychomycosis: an open non-comparative study. *J. Dermatol.* 2010; 37:137-9.
 14. Cribier B, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. *Br. J Dermatol.* 2001; 145:446-452.
 15. Haugh M, Helou S, Boissel J, et al. Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 118–121.
 16. Crawford F, Young Philip, Godfrey C, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: A systematic review. *Arch Dermatol.* 2002; 138:811-6.
 17. Gupta A, Ryder J, Johnson. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004 Mar;150:537-44.
 18. Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. [Am J Med.](#) 2007 Sep; 120:791-8.
 19. Trivedi N. A Meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis. *Indian J Dermatol.* 2010; 55:198-199.
 20. Brown S. Efficacy of fluconazole for the treatment of onychomycosis. *Ann Pharmacol ther.* 2009; 43:1684-91.
 21. Ulbricht H, Wörz K. Therapy with ciclopirox lacquer of onychomycoses caused by molds. *Mycoses.* 1994; 37:97-100.
 22. Tosti A, Piraccini B, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:217-24.
 23. Tseng S, Longley B, Scher R, et al. Fusarium fingernail infection responsive to fluconazole intermittent therapy. *Cutis.* 2000 Jun;65:352-4.
 24. Gupta A, Gregurek-Novak T, Konnitov N, et al. Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2001; 5:206-10.
 25. Gupta A, Greguret-Novak T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* causing onychomycosis of the toes. *Dermatology.* 2001; 202:235-8.
 26. Nascimento L, [Hasse J](#), [Galindo C](#), et al. Onychomycosis by *Scytalidium dimidiatum*: report of two cases in Santa Catarina, Brazil. [Rev Inst Med Trop Sao Paulo.](#) 2005; 47:351-3.
 27. Villanueva J, Alcalá D, Vega M, et al. Onicomycosis y dermatomicosis por *Nattrassia mangiferae*. Comunicación de un caso en México. *Dermatol Rev Mex* 2009; 53:141-4.
 28. Nolthing S, Brautigam M, Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. *Br J Dermatol.* 1994; 130:16-21.
 29. Zaidi Z, Jafri N, Khan K, et al. Open label trial of the efficacy and tolerability of Lamisil (Terbinafine) 500 mg once daily in the treatment of onychomycosis due to candida. *J Pak Med Assoc.* 1996; 46:258-60.
 30. Segal R, Kritzman A, Cividalli L, et al. Treatment of Candida nail infection with terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:958-61.
 31. Gupta A, De Doncker P, Haneke E. Itraconazole pulse therapy for the treatment of Candida onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 112–15.
 32. Rigopoulos D, Katoulis A, Loannides D, et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis. [Br J Dermatol.](#) 2003; 149:151-6.

-
33. Warshaw E, Nelson D, Carver S, et al. A pilot evaluation of pulse itraconazole vs. terbinafine for treatment of Candida toenail onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2005; 44:785-8.
 34. Baran R, Feuilhade M, Combernale P, et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol.* 2000; 142:1177-83.
 35. Baran R, Sigurgeirsson B, Berker D, et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br J Dermatol.* 2007;157:149-57
 36. Takahata Y, Himura M, Shiraki Y, et al. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day for a week). *Mycoses.* 2009;52:72-6
 37. Avner S, Nir N, Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat.* 2005; 16:327-30.
 38. Gupta A. Ciclopirox topical solution, 8% combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4:481-5.
 39. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br. J Dermatol* 2001; 145:21-6
 40. Hay R, Roberts D, Doherty V, et al. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. *Clin Exp Dermatol.* 1988; 13:164-
 41. Torres-Rodríguez J, Madrenys N, Nicolás M. Non-traumatic topical treatment of onychomycosis with und Bifonazol. *Mycoses.* 1991; 34, 499-504
 42. Bonifaz A, Guzmán A, García C, et al. Efficacy and safety of bifonazol urea in the two-phase treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 500-3
 43. Friedman-Birnbaum R, Cohen A, Shermer A, et al. Treatment of onychomycosis: a randomized, double-blind comparison study with topical bifonazole-urea ointment alone and in combination with short-duration oral griseofulvin. *Int J Dermatol.* 1997; 36:67-9.
 44. Baden H. Treatment of distal onychomycosis with avulsion and topical antifungal agents under occlusion. *Arch Dermatol.* 1994; 130:558-9.
 45. Grover C, Bansal S, Nanda S, et al. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007; 157:364-8.
 46. Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, et al. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2008; 144:19-21.
 47. Landsman A, Robbins A, Angelini P, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100:166-77.
 48. Hochman L. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13:2-5.