
TRATAMIENTO DE LAS ONICOMICOSIS

*Ricardo Negroni*¹

RESUMEN

El tratamiento de las onicomicosis exige, en mayor medida que otras enfermedades, un profundo conocimiento del problema, una adecuada interpretación de los resultados de los exámenes micológicos, deben tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas, así como los efectos tóxicos y contraindicaciones de los medicamentos empleados en su tratamiento. La ausencia frecuente de estas condiciones ha creado, para las onicomicosis, una fama innecesaria de enfermedades incurables o que requieren tratamientos prolongados, costosos y con numerosos efectos colaterales. En esta revisión nos proponemos hacer una presentación de diversos aspectos de interés médico para comprender mejor estas infecciones fúngicas y guiar a los clínicos y dermatólogos para que indiquen un tratamiento adecuado. Abordamos los agentes causales, los factores predisponentes, la interpretación de los estudios micológicos, los datos clínicos más importantes a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento, los medicamentos disponibles de uso tópico y sistémico, las asociaciones de estas drogas para mejorar los resultados obtenidos con los tratamientos en base a un solo fármaco y las causas más comunes de fracasos terapéuticos. Finalmente reconocemos que, aunque las onicomicosis distan de ser incurables, salvo raras excepciones, los tratamientos disponibles no son los ideales y es un campo abierto a la investigación farmacológica y clínica.

PALABRAS CLAVE: Onicomicosis. Tratamiento. Drogas antifúngicas. Micosis superficiales.

INTRODUCCIÓN

El propósito de esta revisión es actualizar el tratamiento de las infecciones fúngicas de las uñas, debido a que son una causa frecuente de consulta, tanto a los dermatólogos como a los clínicos, y tienen entre los médicos fama de afecciones incurables o con tratamientos difíciles, prolongados y con numerosos efectos colaterales. Nada de esto es totalmente cierto y muchas veces el fracaso del tratamiento es producido por un error de diagnóstico o una mala

1 Médico Consultor del Hospital de Infecciones Francisco Javier Muñiz, Juncal 3475, 4º “C”, 1245 Buenos Aires, Argentina. Email: ricardonegroni@intramed.net

Recibido para publicación em: 15/4/2008.

interpretación de los resultados de los estudios micológicos. Es indispensable, antes de referirnos a los tratamientos, que aclaremos algunos conceptos generales de las onicomicosis, así como del papel desempeñado por distintos grupos de hongos en las lesiones ungueales.

Se designa con el nombre de onicomicosis a las infecciones fúngicas de la lámina ungueal y tejidos adyacentes. Se trata en realidad de un grupo heterogéneo de micosis causadas por tres grupos de hongos diferentes: los dermatofitos, las levaduras y los hongos miceliales no dermatofitos (HMND) (3, 4, 11, 15, 73, 83, 85, 86). El papel que los hongos desempeñan en la producción de las lesiones ungueales no está esclarecido por igual en estos tres grupos de microorganismos, en tanto que el rol de los dermatofitos es indiscutible, el aislamiento de levaduras y de HMND requiere siempre una confirmación y la exclusión de otras causas de alteraciones ungueales (11, 45, 58, 74, 75).

Las onicomicosis son responsables del 50 % de las lesiones ungueales y su prevalencia en la población general es estimada en alrededor del 2 % al 8 %, de acuerdo con los diferentes autores (22, 23, 31, 62, 64, 66, 76, 83). Su frecuencia es baja en la infancia y aumenta considerablemente en las personas mayores de 60 años y en ambos sexos, llegando al 25 % de incidencia en este grupo etario (22, 23, 27, 31, 52, 60, 62, 64, 76, 82, 85).

Estas infecciones ungueales son habitualmente asintomáticas o producen escasas molestias, pero son un serio problema estético, que afecta la vida de relación de las personas portadoras de estas afecciones y llega a alterar las condiciones de trabajo cuando afecta a las uñas de las manos, en personas que atienden al público o en todas las localizaciones en deportistas profesionales (8, 9, 11).

Existen numerosos factores predisponentes, tanto de orden general como locales, que pueden aumentar el riesgo de presentar onicomicosis (11, 78). Estos se resumen en el Cuadro 1. Algunos de ellos merecen un comentario especial por su importancia. Se comprobó que tanto la tinea pedis plantar crónica y escamosa, como las onicomicosis producidas por *Trichophyton rubrum*, se presentan como una enfermedad con predisposición genética, ya que la inadecuada respuesta inmunitaria frente a este hongo depende de un factor que se hereda con carácter autosómico dominante (11, 85, 86).

Las enfermedades que producen déficit de la inmunidad mediada por células, en particular el SIDA, aumentan notablemente la incidencia de onicomicosis de cualquier etiología, en especial por dermatofitos.

Los traumatismos por las prácticas deportivas o el uso de calzados inadecuados, incrementan los riesgos de onicomicosis y dificultan su curación.

En las onicomicosis de las manos debidas a hongos levaduriformes, la disminución de la eficacia de la barrera cutánea, por la inmersión de las manos en el agua durante lapsos prolongados y el contacto con solventes, detergentes, jabones en polvo e irritantes químicos, son factores de riesgo muy comunes. También, en los cocineros, el contacto con harinas y mezclas azucaradas, que son utilizadas por

los hongos como elementos de nutrición, constituye una causa favorecedora de las onicomicosis de las manos. (11, 15, 17, 23).

Cuadro 1. Factores predisponentes que favorecen la presentación de las onicomicosis

Factores generales	Factores locales
<ul style="list-style-type: none"> • Genética, las onicomicosis de tipo distal subungueal por <i>T. rubrum</i> muestran un patrón hereditario de tipo autosómico dominante. • Edad, es mayor la prevalencia en ancianos. • Endocrinopatías como diabetes mellitus, hipotiroidismo, etc. • Déficit de la inmunidad mediada por células, infección por HIV, uso de corticosteroides, tratamientos antiblásticos, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma ortopédico. • Traumatismos deportivos (fútbol, rugby, tenis, carreras). • Uso de calzados inadecuados (especialmente los femeninos). • Hiperhidrosis. • Falta de higiene. • Para las onicodistrofias de las manos con <i>Candida</i> el contacto reiterado con agua, solventes, detergentes y alimentos con harinas y azúcares.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Los dermatofitos son responsables de más del 90 % de las micosis ungueales que afectan los pies y la especie de mayor prevalencia es *Trichophyton rubrum*, seguida por *T. mentagrophytes var. interdigitale*, *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *T. schoenleinii* (4, 6, 11, 15, 23). En un estudio reciente llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo, *T. rubrum* fue identificado en el 19,9 % de las muestras examinadas y representó el 55,1 % de los aislamientos, seguidos por *T. mentagrophytes* con 2,4 % y 6,6 % y *T. tonsurans* con 0,63 % y 0,9 %, respectivamente (4). Todas estas especies son antropófilas y el factor genético es el riesgo de mayor importancia que facilita su presentación (11, 15, 23).

Los hongos levaduriformes, con especial referencia a los del género *Candida*, presentan una mayor prevalencia en las uñas de las manos, donde superan ampliamente a los dermatofitos. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. famata* (4, 11, 17, 23, 82). Estos microorganismos son cultivados también a partir de muestras de piel sana y su papel en la producción de lesiones ungueales no está totalmente aclarado. Es frecuente que invadan onicolisis y paroniquias, pero también se observan estas lesiones sin la presencia de hongos en más del 40 % de los casos (4, 11). Por este motivo se piensa que estas levaduras son más frecuentemente colonizadores secundarios de lesiones previamente producidas en las uñas por traumatismos, irritantes químicos, eccema de contacto o destrucción de las cutículas ungueales. En estas lesiones los hongos levaduriformes suelen estar acompañados de bacterias frecuentemente encontradas en el contenido intestinal, tales como: *Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Enterobacter sp*, *Enterococcus faecalis*, etc. (63). A esto debe unirse el hecho que los estudios histopatológicos de estas lesiones no

han mostrado pseudohifas ni levaduras invadiendo la lámina ungueal, salvo en el caso de las distrofias ungueales totales observadas en los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica (11, 21). Tanto para la colonización secundaria como para la infección, los focos primarios de contaminación son el intestino, la boca y la vagina, lo que explica su mayor frecuencia en las uñas de las manos (4, 11, 23). En nuestro estudio *Candida spp* se encontró en el 6,6 % de las muestras examinadas y representó 18,4 % de los aislamientos (4). En 24 pacientes con paroniquia de las manos, *Candida spp* se aisló sólo en el 41,5 % de los casos.

Los HMND son responsables del 2 % al 20 % de los aislamientos de muestras clínicas de las uñas. Su frecuencia, así como las especies identificadas más comúnmente, varían en las distintas zonas geográficas. Es el grupo más heterogéneo de hongos que puede ocasionar infecciones ungueales, pertenecen a diferentes géneros y especies de microorganismos ambientales, que viven en la tierra o sobre vegetales en descomposición (3, 6, 13, 30, 45, 50, 54, 58, 73, 80). Algunos de ellos son habitualmente encontrados como patógenos primarios de las uñas, como *Scytalidium hyalinum*, *Scytalidium dimidiatum*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Onychocola canadensis*. Las dos primeras especies son endémicas de zonas tropicales, como el área del Mar Caribe y el Africa ecuatorial, en tanto que las últimas son más comúnmente aisladas en zonas templadas o frías (3, 11, 15, 34). Sin embargo, una gran variedad de otros HMND pueden causar onicomicosis o ser aislados de muestras clínicas de distrofias ungueales como *Fusarium spp*, *Acremonium spp*, *Aspergillus spp*, *Scedosporium spp*, *Curvularia spp*, *Alternaria spp*, etc. (2, 3, 13, 32, 50, 51, 73, 80). En nuestro estudio reciente se aislaron HMND en 94 casos, lo que correspondió al 4,5 % de las muestras estudiadas y al 12,4 % de los hongos aislados (4). Estos hallazgos son los habituales en una zona que no es endémica para *Scytalidium spp*. En nuestro medio predominó *Fusarium spp* con 39 casos, seguido por *Acremonium spp* con 27, *Aspergillus spp* con 9, *Scopulariopsis spp* con 9 y *Scedosporium spp* con 2, en 8 casos se aislaron otros hongos (4, 58).

La interpretación de un cultivo positivo para HMND de muestras clínicas de las uñas es siempre difícil. El desarrollo de estos hongos no es una prueba concluyente de que son el agente causal de la lesión ungueal. Puede tratarse de un contaminante ambiental de la superficie de la uña, de un colonizante saprobio, transitorio o permanente de distrofias ungueales ocasionadas por otras causas, especialmente los traumatismos reiterados y, finalmente, puede ser un invasor de la lámina ungueal, que ocasiona micosis en una uña sana o previamente alterada. También se han detectado onicomicosis mixtas, por dermatofitos asociados a HMND (3, 11, 12, 23, 32, 50, 74, 75, 76).

Las onicomicosis producidas por este grupo de hongos son frecuentemente encontradas en adultos de ambos sexos, con mayor prevalencia en ancianos, especialmente aquellos que padecen problemas ortopédicos y alteraciones vasculares periféricas. Estas onicomicosis son más comunes en las uñas de los pies

y sus características clínicas no permiten distinguirlas de las micosis ungueales producidas por dermatofitos (11, 58).

Una descripción de los agentes causales de las onicomicosis está fuera del propósito de esta presentación.

FORMAS CLÍNICAS

Las características clínicas de las onicomicosis se correlacionan con su vía de infección. La forma clínica más frecuente es la distal o lateral subungueal (ODLS), en la cual las hifas invaden el hiponiquio (tejido subungueal) y el lecho ungueal desde el borde distal de la uña y progresa hacia la región proximal causando onicolisis y engrosamiento de la capa córnea subungueal. La uña se presenta opaca, pardo amarillenta, engrosada y despegada de su lecho (Figuras 1 y 2). Este tipo de onicomicosis es más frecuente en las uñas de los pies y puede ser causada por dermatofitos o HMND (8, 9, 11, 15, 23).



Figura 1. Onicomicosis distal subungueal por *Trichophyton rubrum*

Onicomicosis blanco superficial (OBS) es observada tanto en las uñas de las manos como en las uñas de los pies, la infección comienza en las capas más superficiales de la lámina ungueal e invade progresivamente los estratos más profundos, aparece como parches pequeños, blanquecinos y opacos en la superficie dorsal de la uña (Figura 3). Es frecuentemente producida por *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale*, con menos frecuencia por *T.rubrum*, pero también puede ser ocasionada por mohos tales como *Aspergillus terreus*, *Fusarium*

oxysporum y *Acremonium spp.* (9, 23, 31). Una forma similar a la OBS. es la onicomicosis negra superficial (ONS), que es muy raramente observada y puede ser ocasionada por ciertas cepas de *T. rubrum* y *Scytalidium dimidiatum* (11).



Figura 2. Onicomicosis lateral subungueal producida por *Trichophyton rubrum*



Figura 3. Onicomicosis blanco superficial por *Trichophyton mentagrophytes*

La onicomicosis proximal subungueal (OPS) es producida cuando las hifas invaden el pliegue proximal de la uña y desde él se extienden en forma distal, por debajo de la lámina ungueal. Clínicamente se presenta como una mancha blanca, opaca que toma la zona vecina a la cutícula y hasta 2 a 6 mm de extensión desde el pliegue proximal hacia el borde libre. Esta mancha se sitúa profundamente y compromete todo el espesor de la lámina ungueal. Es más frecuente en las uñas de los pies, pero también puede afectar las manos y la mayoría de los pacientes que presentan esta forma clínica sufren afecciones que producen déficit de la inmunidad mediada por células. En la mayoría de los casos el agente causal es *T. rubrum*. Con mucha menor frecuencia este tipo de onicomicosis se asocia a onicomadesis (desprendimiento de la lámina ungueal del lecho subungueal que se sitúa en la matriz de la uña) y paroniquia crónica no supurativa. Esta forma clínica es habitualmente causada por hongos de los géneros *Fusarium* y *Aspergillus* (9, 11, 15). Figura 4.



Figura 4. Paroniquia crónica no supurativa con onicomadesis e invasión proximal subungueal debida a *Aspergillus terreus*

Onicomicosis endonix (OE) este tipo de lesión ungueal es producida por la penetración distal de las hifas a la lámina ungueal sin invadir el lecho subungueal (Figura 5). No hay por lo tanto onicolisis ni hiperqueratosis subungueal, la uña se presenta blanca y opaca, compromete toda la superficie de la uña y al pasar el bisturí se comprueba que todo el espesor de la lámina ungueal está comprometido. Este tipo de onicomicosis es causado por dermatofitos tales como *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. soudanensis*. (9, 11).



Figura 5. Onicomycosis endonix lateral producida por *Fusarium sp*

Distrofia ungueal total (DUT) es el estado final de cualquier tipo de infección fúngica de la uña, ésta aparece hiperqueratósica, sin estructuras normales preservadas, el plato ungueal aparece engrosado, opaco, con la lámina externa destruida y de color pardo-amarillento. Si bien esta forma clínica puede ser ocasionada por cualquiera de los microorganismos capaces de producir onicomycosis, ha sido típicamente descrita en las lesiones ungueales de la candidiasis mucocutánea crónica (9, 11, 15, 23).

La paroniquia es un panadizo crónico periungueal y con escasa supuración, que ha sido clásicamente atribuido a hongos levaduriformes del género *Candida*. Clínicamente las lesiones presentan un rodete rojo e inflamado alrededor de la uña, ausencia de cutícula, presencia de un fondo de saco entre la piel periungueal y la lámina externa de la uña, la que presenta surcos transversales llamados surcos de Beau y zonas pigmentadas de color pardo verdoso en las partes laterales de la lámina externa de la uña. Este tipo de lesiones es más frecuente en las manos, en el sexo femenino, entre las personas que tienen contacto con agua, detergente, irritantes químicos y alimentos ricos en carbohidratos, así como los que sufren acrocianosis. Todo comienza con el daño de la cutícula que es seguido por la colonización e infección del pliegue subungueal, producida por las levaduras del género *Candida* y las bacterias del contenido intestinal. En los pacientes oncohematológicos con neutropenia se observa una celulitis periungueal, acompañada por onicolisis de las uñas, de los hallux y escaras necróticas periungueales, habitualmente producidas por hongos del género *Fusarium* (15, 17, 63).

La onicolisis es la separación de la uña del lecho subungueal comenzando por el borde libre, es frecuente en este tipo de lesión, cuando se sitúan en las uñas de las manos, la visualización y el aislamiento de levaduras del género *Candida*, por lo habitual acompañadas de bacterias del contenido intestinal. Como en el caso de la paroniquia es muy probable que la onicolisis se colonice secundariamente con estos microorganismos y que las causas de la lesión inicial sean las mismas que hemos mencionado en las paroniquias. En las onicolisis de las uñas de los pies, generalmente de origen traumático, la observación de levaduras es muy rara (4).

DIAGNÓSTICO DE LAS ONICOMICOSIS

No hay manifestaciones clínicas patognomónicas de estas infecciones fúngicas, otras afecciones de las uñas, como la psoriasis, el liquen plano, los eczemas, los traumatismos crónicos y reiterados por problemas ortopédicos o calzados inadecuados, pueden producir lesiones ungueales similares a las ocasionadas por las micosis. Por lo tanto, el estudio micológico es siempre indispensable (4, 8, 11, 12, 23).

El diagnóstico micológico se basa en la observación de hifas, pseudohifas o elementos levaduriformes brotantes en el examen microscópico directo con hidróxido de potasio al 40 % y el aislamiento de dermatofitos, hongos levaduriformes o miceliales no dermatofitos en los cultivos. Los estudios histopatológicos de recortes de uña distal, teñidos por la técnica de P.A.S., son considerados desde hace algunos años como un elemento de diagnóstico de gran importancia, especialmente en las infecciones debidas a HMND y levaduras (3, 11, 23, 32). En un estudio llevado a cabo en Italia, se comprobó que los estudios histopatológicos fueron positivos en más del 82 % de los casos de onicomicosis (32).

La preparación previa de los pacientes y la obtención de la muestra clínica son pasos muy importantes para asegurar el éxito del estudio. Los pacientes deben evitar el uso de polvos, cremas y esmaltes de uñas en los días previos al estudio, extremar las medidas de higiene de las uñas, utilizando jabón y cepillos de uñas a fin de remover toda contaminación y concurrir al laboratorio con calzado cerrado y medias para evitar el polvo de las calles (4, 56).

Las muestra de las uñas deben ser extraídas por personal con experiencia, en las ODLs debe raspase el lecho subungueal con sindesmótomo y en las formas de OBS, OE y OPS la muestra clínica debe extraerse con hoja de bisturí descartable, sacando lonjas de la lámina ungueal. El material obtenido es habitualmente recogido en pequeñas placas de Petri o entre dos portaobjetos flameados y antes del estudio microscópico debe ser fragmentado en pequeños trozos (11, 23, 56).

El examen microscópico directo se realiza entre porta y cubreobjetos con una gota de hidróxido de potasio al 40 % o una mezcla de esta solución y tinta indeleble azul-negra de Parker en partes iguales. Se debe utilizar para este estudio la mitad de la muestra clínica obtenida. El examen se lleva a cabo con óptica seca a 200 X o 400 X (Figura 6).

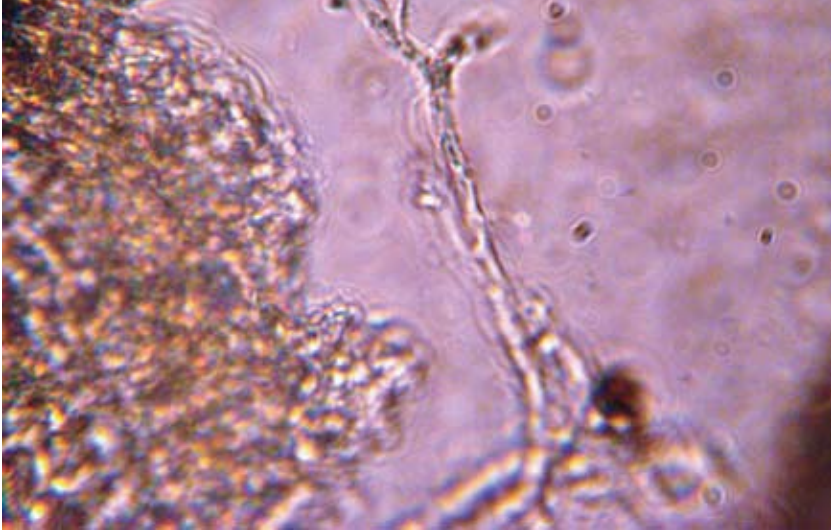


Figura 6. Examen microscópico de muestra clínica de uñas, con hidróxido de potasio al 40% (400 x), mostrando hifas hialinas ramificadas y septadas

En los últimos años se emplean fluorocromos tales como el blanco calcofluor o el clorazol negro E, que hacen aún más sensible esta observación microscópica. En las muestras de las uñas el examen microscópico directo suele ser más sensible que los cultivos, en especial en las onicomicosis debidas a dermatofitos, en las que el 30 % a 40 % de las muestras con exámenes microscópicos positivos presentan cultivos negativos o contaminados (4, 11, 15,23, 25, 45).

Los cultivos deben ser efectuados en varios medios diferentes; agar-glucosado o agar-miel de Sabouraud adicionados de cloranfenicol al 0,05 %, medio de lactimel de Borelli con igual proporción de cloranfenicol y agar-dextrosa de Sabouraud con cloranfenicol y 100 µg/mL de Actidione^e (cicloheximida). Este último medio de cultivo, además de inhibir el crecimiento de las bacterias, impide el desarrollo de un buen número de hongos contaminantes y de HMND capaces de producir onicomicosis (4, 15, 23, 45, 56, 65, 69). La incubación se lleva a cabo a 26° C ó 28° C durante 4 semanas.

Cuando se obtiene el desarrollo de un HMND, el resultado debe ser siempre confirmado, con al menos un segundo examen micológico extremando las medidas para evitar contaminaciones (3, 24, 25, 58, 73, 75, 80).

Los criterios para considerar que un HMND es el agente de una onicomicosis difieren según los autores; los más estrictos consideran que deben darse las siguientes condiciones: tres exámenes micológicos, en momentos diferentes, en los que microscópicamente se observen hifas y en los cultivos se aisle la misma especie

fúngica, histopatología que demuestre la presencia de hifas en la lámina ungueal y ausencia de desarrollo de un dermatofito en los cultivos; los más laxos sólo requieren dos exámenes microscópicos directos positivos y el aislamiento de la misma especie fúngica en ambas muestras (3, 11, 23, 58, 73, 75, 80). Inclusive algunos autores aceptan la existencia de infecciones mixtas, de un dermatofito y un HMND, siempre que el número de colonias de este hongo supere el 50 % de los puntos de siembra (75).

DATOS QUE DEBEN SER TENIDOS EN CUENTA ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DE UNA ONICOMICOSIS

En relación a las lesiones: número de uñas afectadas, espesor de la hiperqueratosis subungueal, profundidad de la onicolisis, si la onicomicosis es DSU ó LSU, si presentó o no dermatofitomas (conglomerados densos de hifas de un dermatofito) en el examen microscópico directo, si hay antecedentes crónicos de traumatismos y finalmente si las lesiones son OBS, OPS u OE.

- Tratamientos previos, tanto tópicos como sistémicos y los resultados que produjeron.

- En las mujeres en edad fértil pedir prueba de gravidez y advertir a la paciente sobre los peligros de los antifúngicos sistémicos durante el embarazo, ya que producen malformaciones fetales (11, 15, 23).

- Interrogar acerca de otros tratamientos que el paciente está recibiendo, para evitar interacciones de drogas que perjudiquen el resultado del terapéutico (11, 12, 55, 56).

- Solicitar siempre controles de laboratorio previos a la iniciación del tratamiento, incluyendo hepatograma.

- Interrogar acerca de problemas cardíacos, en especial arritmias, por el peligro de la prolongación del período Q-T en los pacientes que reciben triazoles (11).

- En las personas mayores de 50 años, en particular en varones, en los grandes fumadores, en los diabéticos y en los pacientes con antecedentes de patologías cardiovasculares, palpar pulsos pedios y tibiales posteriores y en los casos dudosos o que no se palpen, pedir eco-doppler de circulación arterial de miembros inferiores, a fin de evaluar el grado de insuficiencia circulatoria.

MEDICAMENTOS DISPONIBLES, SUS INDICACIONES Y EFICACIA:

Tratamientos de acción local

Pomada con urea al 40 %

El propósito de la pomada de urea al 40 % es aprovechar la capacidad higroscópica de esta sustancia química para ablandar la uña, mediante el empleo de curas oclusivas, durante 4 ó 5 semanas y permitir de esta forma cortar la parte afectada de una uña por un procedimiento incruento, no quirúrgico y que no necesita

anestesia local. Esta técnica se llama avulsión de la uña y está formalmente indicada cuando la hiperqueratosis subungueal tiene de 3 mm o más de espesor, cuando hay invasión lateral subungueal, cuando el examen microscópico directo detectó la presencia de dermatofitomas y en los casos con onicolisis muy profunda, como suele observarse en las onicomicosis por HMND (11, 15, 23).

La pomada puede contener urea al 40 % solamente o asociada a bifonazol al 2 %. También se han propuesto otras sustancias para la avulsión, como el yoduro de potasio al 50 % y el ácido salicílico al 10 % (11). La pomada debe aplicarse siempre después de un baño y la piel vecina a la uña será protegida con esparadrapo para evitar la descamación excesiva o la formación de ampollas. Luego de aplicar la pomada sobre la uña se coloca sobre ésta otro esparadrapo para hacer la cura oclusiva. Puede producirse la caída espontánea de parte de la uña y siempre después de 4 semanas se extrae la mayor parte de la uña afectada con alicates, respetando una zona de 3 mm vecina a la matriz, para evitar que la nueva uña presente un crecimiento anárquico (11). Sobre el lecho subungueal que queda después del recorte de la uña se recomienda aplicar cremas con antifúngicos eficaces como terbinafina, azólicos o ciclopiroxolamina.

En la actualidad no se aconseja la extirpación quirúrgica de la uña por tratarse de un procedimiento cruento, que necesita anestesia local y genera el peligro de un daño permanente a la matriz ungueal.

Solución alcohólica de tioconazol al 28 % con ácido undecilínico

Su utilización está indicada sólo en casos de onicomicosis leves, con menos del 20 a 25 % de la superficie ungueal invadida y ante la imposibilidad de indicar tratamientos sistémicos. Los porcentajes de curación han sido bajos (44).

Laca de ciclopirox olamina al 8 %

Se trata de una forma farmacéutica que permite el pasaje transungueal de esta droga antifúngica de amplio espectro. Es eficaz frente a todos los hongos productores de infecciones fúngicas de la piel y sus anexos y posee también acción antibacteriana. Es un quelante del hierro e inhibe enzimas importantes para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

Se aplica sobre la uña, como un barniz, después de haber limado suavemente la superficie. Esta operación se lleva a cabo una vez por día durante 48 semanas.

Su uso está indicado en las OBS., en las onicomicosis de las manos y en combinación con los antifúngicos de acción sistémica (10, 35, 36, 39, 46). Su eficacia como tratamiento único es inferior al 50 % en las onicomicosis de las manos y al 25 % en los pies, cuando la superficie invadida de la uña no supera el 30 %.

Laca de amorolfina al 5 %

Esta forma farmacéutica permite el transporte transungueal de este derivado morfolínico que actúa como un antifúngico eficaz frente a dermatofitos, hongos

levaduriformes y HMND. Posee una acción fungicida mediante la inhibición de la síntesis del ergosterol, actuando sobre la α 14-reductasa y la α 7,8- isomerasa.

Su aplicación se efectúa sólo 1 ó 2 veces por semana durante 6 meses.

Sus indicaciones son iguales a las enunciadas para la laca de ciclopirox olamina y su eficacia es ligeramente superior (10, 11, 29, 46, 47, 48, 53).

Drogas antifúngicas de acción sistémica

Itraconazol

Es un compuesto triazólico de primera generación, que inhibe la biosíntesis del ergosterol al actuar sobre la enzima α -14 demetilasa, dependiente del citocromo P 450 (sistema 3 A4) (19, 20, 23, 40).

Posee un amplio espectro de acción que incluye a dermatofitos, hongos levaduriformes y una amplia gama de hongos miceliales no dermatofitos (11, 40), con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 0,06 a 0,5 $\mu\text{g/mL}$ (40).

Se absorbe por vía digestiva en forma dependiente del pH ácido del jugo gástrico y de la presencia de alimentos ricos en lípidos.

Se une a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina, en un 99 %, se metaboliza en el hígado, produciendo metabolitos con actividad antifúngica o sin ella. Es un compuesto lipofílico y queratinofílico por lo cual alcanza una elevada concentración en la piel y sus anexos. Se excreta en un 40 % por la orina, la mayor parte como metabolitos inactivos y el resto se elimina por las heces. La concentración sanguínea pico (C max) se alcanza a las 4 ó 5 horas de la ingesta y es de 0,28 $\mu\text{g/mL}$ después de una dosis de 200 mg. Esta C max y el área bajo la curva (ABC) aumentan en forma no lineal con las dosis repetidas, de tal forma que a las 2 semanas de tratamiento alcanza un C max de 2 $\mu\text{g/mL}$ (11, 40).

Difunde a la piel a través de los capilares sanguíneos y por excreción con el sebo cutáneo (11, 23). En las uñas el itraconazol alcanza concentraciones útiles a la semana de iniciar el tratamiento y persisten en lecho subungueal hasta 6 a 9 meses después de haber cesado su administración, ya que han detectado niveles de 0,56 $\mu\text{g/g}$ de tejido subungueal durante estos lapsos (11, 19, 40, 41).

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda pedir un hepatograma y éste es obligatorio en personas con antecedentes previos de enfermedades hepáticas o de haber recibido drogas de metabolización hepática. Debe recordarse que el itraconazol presenta numerosas interacciones con otras drogas, que están expuestas en el Cuadro 2.

En onicomicosis sólo se emplea la forma farmacéutica en cápsulas y éstas se administran de acuerdo a dos esquemas terapéuticos: en forma continua, a razón de 200 mg/día, después de una comida, durante 3 a 4 meses, para las uñas de los pies y la mitad de este lapso para las uñas de las manos o en pulsos, con dos tomas diarias de 200 mg, después de las comidas, durante una semana de cada mes, por un período de 3 a 4 meses (5, 11, 19, 23,40, 41, 43, 59).

Cuadro 2. Interacciones del Itraconazol con otras drogas

- Reduce la eliminación y aumenta las concentraciones sanguíneas, obligando a controlarlas, de los siguientes medicamentos: ciclosporina A, benzodiazepinas y warfarina.
- Las siguientes drogas disminuyen la biodisponibilidad del itraconazol reduciendo su eficacia: neutralizantes de la acidez gástrica, estatinas, fenitoína y rifampicina.
- Provocan arritmias cardíacas cuando se suministra conjuntamente con: terfenadina, cisaprida, loratidina y quinidina.

Se observan buenas respuestas clínicas en el 70 % a 80 % de los casos y la cura micológica se obtiene en el 60 % a 70 % de los pacientes (5, 11, 38, 40, 55).

Sin embargo, las recidivas son frecuentes, superan el 10 % durante el primer año posterior al tratamiento y alcanzan alrededor del 25 % de los casos en los 3 años siguientes (11, 23, 55, 69, 79).

La asociación con otras drogas antifúngicas, tanto locales como sistémicas, mejoran estos índices de curación, como luego vamos a mostrar.

Terbinafina

Es una alilamina, inhibidora de la escualeno-epoxidasa, enzima esencial en la síntesis del ergosterol, que permite la transformación del escualeno en lanosterol. Se comporta como un antifúngico de amplio espectro, activo por vía oral. Es fungicida frente a los dermatofitos, con CIMs que varían desde 0,001 a 0,1 µg/mL, y es también muy activo contra hongos miceliales, su eficacia contra levaduras es menor (7, 14, 28, 33, 70). Cuando se administran 250 mg/día por vía oral, alcanza C max en 2 horas y son de 1 µg/mL, el ABC crece en forma lineal con el aumento de las dosis y su absorción no es afectada por el empleo de neutralizantes de la acidez gástrica. La terbinafina es intensamente lipofílica y queratinofílica, por lo cual alcanza una elevada concentración en la piel y sus anexos, donde es detectada en la capa cornea de la piel a las 24 h. y en las uñas a los 7 días de haber iniciado el tratamiento. En las uñas alcanza la concentración 0,43 µg/g y, a los 90 días de haber interrumpido el suministro de esta droga, aún comprueban niveles equivalentes al 60 % de esta concentración (11, 26, 33, 84). La terbinafina es metabolizada en el hígado por el citocromo P 450, la mayor parte de los metabolitos formados es excretada por la orina y sólo un 15% por la bilis. Este fármaco presenta interacciones con la rifampicina y las estatinas que incrementan su eliminación y con cimetidina que la disminuye (11, 28, 33, 84).

La terbinafina es administrada a razón de 250 mg una vez por día, durante 2 meses para las uñas de las manos y 3 a 4 meses para la de los pies. También se ha propuesto un esquema de pulsos, dando dosis de 500 mg/día durante una semana de cada mes por un lapso de 3 a 4 meses para las uñas de los pies y la mitad de este tiempo para las onicomicosis de las manos (1, 7, 16, 33, 87). Los principales efectos colaterales son las molestias gastrointestinales y las erupciones cutáneas, una alteración poco frecuente, pero muy molesta que es la pérdida del sentido del gusto (11, 33).

En cuanto a su eficacia, produce aproximadamente un 70 % de curas clínicas y micológicas, el índice de recidivas es similar al del itraconazol y la asociación con tratamientos locales, como las lacas y la avulsión de las uñas con pomada de urea mejora los resultados (16, 18, 20, 41, 46, 47, 55, 72, 77, 87).

Como su adhesión al citocromo P 450 es menos fuerte que la del itraconazol, su interacción con otras drogas es menos importante. Su empleo durante el embarazo está contraindicado (11, 23).

Fluconazol

Es un compuesto bis-triazólico de primera generación. Interfiere en la biosíntesis del ergosterol al producir la inhibición de la α 14- demetilasa, que transforma el lanosterol en ergosterol. (11, 15, 23,49).

Es un antifúngico de amplio espectro, pero es particularmente activo frente a levaduras y, en menor medida, contra dermatofitos, es una droga fungistática y carece de actividad contra la mayor parte de los HMND (49). Puede ser detectado en la lámina ungueal a los pocos días de haber comenzado el tratamiento por vía oral y cuando éste es interrumpido los niveles útiles se mantienen sólo durante un mes (67, 68).

Las dosis de fluconazol recomendadas en onicomicosis son 300 a 450 mg por semana durante 6 a 9 meses. Su eficacia es menor que la del itraconazol o la terbinafina, no supera el 50 % de los casos. El índice de recidivas durante el primer año posterior al tratamiento es elevado. Debido a su menor metabolización hepática presenta menos efectos colaterales y menor interacción con otras drogas (11). Se excreta como droga activa por la orina en un 65%. Es el antifúngico habitualmente indicado en personas que reciben múltiples tratamientos, en especial en ancianos. La combinación con lacas mejora los resultados clínicos del tratamiento y su asociación con laca de amorolfina permite realizar un tratamiento que se administre una vez por semana. Como con las otras dos drogas, debe recordarse que el fluconazol está contraindicado durante el embarazo.

Debe tenerse en cuenta la larga persistencia del itraconazol y la terbinafina, en la lámina ungueal, después de haber interrumpido su administración y la lenta renovación de las uñas de los pies, por lo tanto, después de dar 3 a 4 meses de tratamiento, debe esperarse 4 ó 5 meses para decidir si es necesario dar más medicación (11, 67, 68).

Las causas más frecuentes de fracasos del tratamiento son las siguientes: ancianidad (por la existencia de insuficiencias vascular periférica, lento crecimiento de las uñas, problemas ortopédicos e interacciones con otros tratamientos); diabetes, SIDA y otras causas de inmunodeficiencia, número de uñas afectadas y extensión del ataque (cuanto mayor sea el número y más intenso el ataque, serán mayores las posibilidades de que una de las uñas no responda al tratamiento), hiperqueratosis subungueal mayor a 3 mm, presencia de dermatofitomas, ataque lateral subungueal, presencia de estrías longitudinales con vértice hacia la matriz de uña, ataque

proximal profundo (que es un indicador de inmunodeficiencia) y traumatismos serios y crónicos por problemas ortopédicos o prácticas deportivas. La estrategia en estos casos es asociar tratamientos, estas asociaciones pueden ser de un antifúngico sistémico más avulsión de la uña, combinar antifúngicos orales con lacas o dos antifúngicos orales (11, 20, 23).

La asociación de ciclopirox olamina con itraconazol o terbinafina mejoró los resultados clínicos y micológicos con respecto al tratamiento oral exclusivo, redujo el tiempo de empleo de los antifúngicos sistémicos e incrementó ligeramente el índice de curas (10,11, 39, 46).

La combinación de laca de amorolfina con itraconazol o terbinafina presentó mejorías clínicas más rápidas y mayor índice de curación. Con el fluconazol oral en dosis semanales fue muy recomendada en ancianos, por permitir un tratamiento semanal y muy bien tolerado (10,11, 46, 47).

Finalmente también ha sido ensayada la asociación itraconazol y terbinafina, ambas por vía oral. Los estudios *in vitro* han demostrado que esta asociación es sinérgica frente a dermatofitos y HMND (37, 38, 42, 57, 61, 71). En general se indican dos pulsos de itraconazol, a razón de 200 mg dos veces por día durante una semana de cada mes, seguido por uno o dos pulsos de terbinafina, en dosis de 500 mg/día durante una semana de cada mes. Se espera luego durante 6 meses y, si es necesario, se refuerza el tratamiento con un pulso adicional de terbinafina (11, 57, 71).

Esta asociación mostró mejorías más rápidas que la monoterapia y mejor relación costo-eficacia (11, 81).

Como ya dijimos anteriormente, las onicomicosis por dermatofitos son muy poco frecuentes en la infancia, el tratamiento es similar al indicado para los adultos, pero es difícil que puedan ingerir las cápsulas de itraconazol y la solución oral de esta droga tiene un precio muy elevado, por esta razón la terbinafina es el fármaco más frecuentemente indicado. Las dosis de terbinafina se calculan de la siguiente forma: hasta los 25 Kg de peso 62,5 g ($\frac{1}{4}$ de comprimido), de 25 a 40 Kg de peso 125g (1/2 comprimido) y a partir de los 40Kg las dosis son las mismas de los adultos (7, 11, 64).

En las onicomicosis debidas a HMND se recomienda hacer todas las asociaciones posibles, combinar avulsión de las uñas más atacadas con pomada de urea al 40 % e indicar la asociación de itraconazol con terbinafina por vía oral en la manera antes indicada. También pueden usarse lacas cuando hay lesiones endonix o blanco superficiales.

Sólo las onicomicosis por *Scytalidium spp* son consideradas incurables (11, 15, 23, 82).

En las onicolisis y paroniquias con levaduras del género *Candida* suelen indicarse sólo antisépticos locales como los baños con agua blanca del Codex (solución de subacetato de plomo al 2 %) diluida al tercio con agua hervida o un tópico con ácido salicílico 1 %, ácido benzoico 2 %, paraseptometil 0,5 %, 104

propilenglicol al 10 %, en base alcohólica . Es aconsejable también indicar cremas que combinan compuestos azólicos con corticosteroides, para aplicar alrededor de las uñas afectadas (11).

Estos tratamientos deben prolongarse durante 3 a 4 meses y sólo ante la ausencia de respuesta clínica y con control micológico positivo, debe prescribirse fluconazol en dosis semanales de 300 a 450 mg durante 2 o 4 meses o laca de amorolfina al 5% (11, 17, 20, 48).

Debe reconocerse que las onicomicosis no tienen aún un tratamiento satisfactorio y que deben continuar las investigaciones sobre nuevas drogas para resolver este problema en forma más eficaz. Sin embargo, las infecciones fúngicas de las uñas exigen, en mayor medida que otras micosis, profundos conocimientos del problema y criterio clínico para combinar las estrategias de tratamiento más adecuadas.

ABSTRACT

A review on treatment of onychomycosis

Treatment of onychomycosis is a difficult task which requires deep knowledge about these mycoses, the interpretation of mycologic studies results, the antifungal drugs used, their side effects and their interactions with other treatments. For these reasons they have been considered as very difficult to treat and their treatments as being very long and toxic. These considerations are not completely truthful. Several aspects of medical interest about these fungal infections, including their etiologic agents, risk factors that increase their prevalence, pathogenesis, the most important clinical data to be taken into account before prescribing treatments and their efficacy, side effects and drug interactions of the different antifungal medications used in onychomycosis are presented in this review. The aim of it is to serve as a guide for clinicians and dermatologists in the study and treatment of onychomycosis. The combined treatments, which have improved the clinical and mycological results of medication in these fungal infections, are also revised. Finally we recognized that, although onychomycosis are not impossible to treat, except a few cases, the available treatments are not ideal, so this subject is open for new clinical and pharmacologic research.

KEY WORDS: Onychomycosis. Treatment. Antifungal drugs. Superficial mycoses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alpsy E, Yilmaz E, Basaran E. Intermittent therapy with terbinafine for dermatophyte toe-onychomycosis: a new approach. *J Dermatol* 23: 259-262, 1996.

2. Alvarez MI, Gonzalez LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia* 158: 181-186, 2004.
3. Andre J, Achten G. Onychomycoses. *Intern J Dermatol* 26: 481-490, 1987.
4. Arechavala A, Bonvehí P, Negroni R. Perfil de las onicomicosis basado en 2.106 exámenes micológicos. *Dermatología Argentina* 12: 205-212, 2006.
5. Arenas R, Dominguez SM, Cherit J, Fernandez L. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 34: 138-143, 1995.
6. Arrese JE, Valverde JC, Pierard JE. Un Nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 22: 163-166, 2005.
7. Balfour JA, Faulds D. Terbinafine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycosis. *Drugs* 43: 259-284, 1992.
8. Baran R, Barth J, Dawber R. *Nail Disorders*. London. Martin Dunitz. U.K. 1991.
9. Baran R, Hay R, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 139: 567-571, 1998.
10. Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 21-29, 2005.
11. Baran R, Hay RJ, Haneke E, Tosti A. Onychomycosis. *The current Approach to Diagnosis and Therapy*. 2nd. Ed. Taylor & Francis Group. Boca Ratón. Florida, USA, 2006.
12. Barranco V. New approaches to the diagnosis and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 33: 292-299, 1994.
13. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by moulds. Reported of 78 cases. *Eur J Dermatol* 17: 70-72, 2007.
14. Braütigam N, Nolting S, Schopf RE, Weidaiger G. German randomized double-blind multicentre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol* 134 (Suppl 46): 18-21, 1996.
15. Cohen JL, Grupta AK, Scher R, Pappert AS. The nail and fungus infections. In: Elewski B. *Cutaneous fungal infections*. 2nd. Ed. Blackwell Science. Inc. Massachusetts, Oxford, London, Edinburgh, 1998. p. 119-153.
16. Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk population in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatol* 150: 414-420, 2004.
17. Daniel CR, Daniel MP, Daniel CM, Sullivan S, Ellis G. Chronic paronychia and onycholysis: a thirteen-year experience. *Cutis* 58: 397-401, 1996.
18. De Backer M, De Kayser P, De Vroey C, Lesaffre EA. 12 week treatment of dermatophyte toe onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day a double blind comparative trial. *Br J Dermatol* 134 (Suppl. 46): S16-S17, 1996.
19. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE, Roelant D, Woestenborghs R. Antifungal pulse therapy in onychomycosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse with itraconazole. *Arch Dermatol* 132: 34-41, 1996.
20. Del Palacio A, Cuétara MS, Amor E, Gonzalez A. Ultimos avances en el tratamiento de dermatofitosis y tinea ungueum. *Rev Iberoamericana de Micología* 13 (Suppl 1): 52-55, 1996.
21. Elewski BE. Bacterial infection in a patient with onychomycosis. *J Amer Acad Dermatol* 37: 493-494, 1997.
22. Elewski B, Charif MA. Prevalence of onychomycosis in patients attending at dermatologic clinic in northeast Ohio for other condition. *Arch Dermatol* 133: 1172-1173, 1997.
23. Elewski B. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Clin Microbiol Rev* 11: 415-429, 1998.
24. Ellis DH, Watson AB, Marley JE, Williams TG. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Brit J Dermatol* 136: 490-493, 1997.
25. English MP. Nails and fungi (comment). *Brit J Dermatol* 94: 481-490, 1987.

26. Faergemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum) sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clin Exp Dermatol* 19: 121-126, 1994.
27. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Brit J Dermatol* 149 (Supp 65): 1-4, 2003.
28. Finlay AI Y. Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br J Dermatol* 126 (Suppl 39): 28-32, 1992.
29. Flagothier C, Pierard-Franchimont C, Pierard G. New insights into the effect of amorolfine nail lacquer. *Mycoses* 48: 91-94, 2005.
30. García-Martos P, Dominguez I, Marin P, Linares M, Mirá J, Calap J. Onicomicosis causada por hongos filamentosos no-dermatofitos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 18: 319-324, 2000.
31. Ghannoum M, Hajjeh R, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Sullivan S, Daniel R, Krusinski P, Fleckman P, Rich P, Odom R, Aly R, Parisier D, Zaiac M, Rebell G, Leser J, Gerlach B, Ponce de Leon GF, Ghannoum A, Warner J, Isham N, Elewski B. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution and antifungal susceptibility pattern. *J Amer Acad Dermatol* 43: 641-648, 2000.
32. Gianni C, Romano C. Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus spp*: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. *Dermatology* 209: 104-110, 2004.
33. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine-an update. *J Am Acad Dermatol* 37: 979-988, 1997.
34. Gupta AK, Hogan-Bell CB, Summerbell RC. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis*: ten cases report and review of the literature. *J Amer Acad Dermatol* 39: 410-417, 1998.
35. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8 % in the treatment of toenail onychomycosis. *J Amer Acad Dermatol* 43 (Suppl 4): S70- S-80, 2000.
36. Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8 % nail lacquer in the treatment of onychomycosis of toenail in the United States. *J Amer Pediatric Med Assoc* 90: 495-501, 2000.
37. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Sequential pulse therapy with itraconazole and terbinafine to treat onychomycosis of fingernails. *J Dermatol Treat* 11: 151-154, 2000.
38. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind randomized prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Amer Acad Dermatol* 44: 485-491, 2001.
39. Gupta AK. Onychomycosis Combination Therapy study group. Ciclopirox topical solution 8 % combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study. *J Drugs Dermatol* 4: 481-485, 2005.
40. Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic used in the management of superficial fungal infections. *Drugs* 51: 585-620, 1996.
41. Haneke E, Delescluse J, Plinck EPB, Hay R.J. The use of itraconazole in onychomycosis. *Eur J Dermatol* 6: 7-10, 1996.
42. Harman S, Ashbee HR, Evans EG. Testing of antifungal combinations against yeast and dermatophytes. *J Dermatol Treat* 15: 104-107, 2004.
43. Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollman A, Oksman R, Ratnem T, Saari S, Stubbs S, Turjanmaa K, Piepponen T. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toenail onychomycosis. *Br J Dermatol* 136: 230-234, 1997.
44. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 10: 111-115, 1985.
45. Kane J, Ummerbell R, Sigler L, Krajdin S, Land G. *Laboratory handbook of Dermatophytes*. Star Publishing Co. Belmont. U.S.A. 1997.
46. Kim HC, Jung KB, Shin DH, Park G, Woo Lee S, Chan Jang H, Bok Jun J. Comparison of compliance and cure rate of systemic therapy with systemic and topical agents in toenail onychomycosis. *Kor J Med Mycol* 7: 35-41, 2002.

47. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis: results of an opened randomized trial Spain. *Br J Dermatol* 145 (Suppl 60): 21-26, 2001.
48. Lestrington GG, Nsanze H, Nada M. Effectiveness of Amorolfine 5 % nail lacquer in the treatment of long-term duration *Candida* onychomycosis with chronic Paronychia. *J Dermat Treat.* 7: 89-92, 1996.
49. Ling MR, Swinger IJ, Yarratt MT, Monroe EW, Tharp M. Once- weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6 or 9 months of treatment for distal subungueal onychomycosis of the toenail. *J Amer Acad Dermatol* 38: 95-102, 1998.
50. López-Jodrá O, Torres-Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomycosis. *Rev Iberoamer Micol* 16 (Supl 1): S 11-S 15, 1999.
51. Luque A, Biasoli M, Alvarez D. Aumento de la incidencia de micosis superficiales producidas por hongos del género *Fusarium*. *Rev Iberoamer Micol* 12: 65-67, 1995.
52. Madrenys-Brunet N, Torres-Rodríguez JM, Urrea-Arbelaey A. Estudio epidemiológico de las micosis ungueales en Barcelona. *Rev Iberoamer Micol* 13: 14-17, 1996.
53. Marty JPL. Amorolfine nail lacquer: a novel formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 4 (Suppl 1): S17-S22, 1995.
54. Midgley G, Moore MK, Cook JC, Phan QG. Mycology of nail disorders. *J Amer Acad Dermatol* 31 (Suppl 3): S68-S74, 1994.
55. Negroni R, Arechavala A, Bonvehí P. Tratamiento de las onicomycosis debidas a hongos miceliales. *Rev Arg Micol* 21: 8-14, 1998.
56. Negroni R, Guelfand L. Manual de procedimientos para laboratorios de Micología Médica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* (Supl 1): 5-55, 1999.
57. Negroni R, Arechavala A, Bonvehí P. Tratamiento de las onicomycosis debidas a hongos miceliales con una asociación de itraconazol y terbinafina. *Act Terap Dermatol* 25: 310-316, 2002.
58. Negroni, R, Arechavala A, Bonvehí P. Hongos miceliales no dermatofitos en onicodistrofias. Experiencia de un Centro Médico Privado. *Dermatología Argentina* (in Press).
59. Odom RB, Aly R, Scher RK, Daniel KCR, Elwiski BE, Zaias N, De Villez Jacko M, Oleka N, Moskowitz BL: A multicenter, placebo-controlled double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis fingernail. *J Amer Acad Dermatol* 36: 231-235, 1997.
60. Perea S, Ramos M, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population of Spain. *J Clin Microbiol* 38: 3226-3230, 2000.
61. Polak-Wyss A. Mechanism of action of antifungals and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 4 (Suppl 1): S11-S16, 1999.
62. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom. Results of an omnibus survey. *Brit J Dermatol* 126 (Suppl. 39): 23-27, 1992.
63. Robles AM, Negroni R, de Hardie NM. Estudio de la flora aerobia bacteriana de las onicosis y perionixis por *Candida*. *Med Cut ILA* 5: 371-374, 1976.
64. Romano C, Pappini M, Ghilardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. *Mycoses* 48: 430-437, 2005.
65. Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000. *Mycoses* 48: 42-44, 2005.
66. Sais G, Juclá A, Peyrí J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Brit J Dermatol* 132: 758-761, 1995.
67. Savin RC, Drake I, Babel D, Stewart DM, Rich P, Ling MR, Breneman D, Scher RK, Martin AG, Pariser DM, Pariser RJ, Ellis CN, Sewon Lang, Friedman D, Katz NI, McDonald CJ, Muglia J, Webster G, Elewski B, Leyden JJ, Bucho AD, Tschien EH, Hanifin JM, Norman MR, Shupack JL, Levine N, Lowe NJ, Bergfeld WF, Camisa C, Fenigold D, Konnikov N, Odom RB, Aly R, Greer DL, Hibert J. Pharmacokinetics of three once-weekly dosages of fluconazole (150, 300 or 450 mg) in distal subungueal onychomycosis of the fingernail. *J Amer Acad Dermatol* 38: 110-116, 1999.

68. Scher RK, Rich, P, Breneman D, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N, Shupack JL, Pinnel S, Levine N, Lowe NJ, Aly R, Odom RB, Greer DL, Morman MR, Bucko AD, Tschen EH, Elewski BE, Smith EB, Hilbert J. Pharmacokinetics and efficacy of once-weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Amer Acad Dermatol* 38: 77-86, 1998.
69. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeisson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Amstron DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: Diagnosis and Definition of cure. *J Amer Acad Dermatol* 56: 939-944, 2007.
70. Segal R, Kritzman A, Cividalli I, Samra Z, David M, Tigva P. Treatment of *Candida* nail infection with terbinafine. *J Amer Acad Dermatol* 35: 958-961, 1996.
71. Sergeev Y, Sergeev A. Pulsed combination therapy: a new option for onychomycosis. *Mycoses* 44 (Suppl 1): 68, 2001.
72. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis: a 5 year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 138: 353-357, 2002.
73. Summerbell RC, Kane J, Krajdén S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 32: 609-619, 1989.
74. Summerbell RC. Non-dermatophytic molds causing dermatophytosis-like nail and skin infection. In: Kane J, Summerbell R, Sigler L, Krajdén S, Land G. *Laboratory Handbook of Dermatophytes*. Star Publishing Company, 1997. p. 213-259.
75. Summerbell RC, Cooper E, Bunn U, Jamieson F, Gupta AK. Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for conforming the etiologic significance of non-dermatophytes. *Medical Mycology* 43: 39-59, 2005.
76. Torres-Rodriguez JM, López-Jodrá O. Epidemiology of nail infections due to keratinophilic fungi. In: Kushwaha RKS, Guarro J. *Biology of Dermatophytes and other keratinophilic fungi*. *Rev Iberoamer Micol* 17: 122-135, 2000.
77. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Veturo N, Bardazzi F, Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: an open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol* 34: 595-600, 1996.
78. Tosti A, Piraccini BM, Mariani R, Stinchi C, Buttasi C. Are local and systemic conditions important in the development of onychomycosis?. *Eur J Dermatol* 8: 41-44, 1998.
79. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successfully treatment with systemic antifungal: a three-year follow-up. *Dermatology* 197: 162-166, 1998.
80. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by non-dermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *Amer Acad Dermatol* 42: 217-224, 2000.
81. Van Doorslaer EK, Tormans G, Gupta AK, Van Rossem K, Eqlestone A, Dubois DJ, De Doncker P, Heneke E. Economic evaluation of antifungal agents in the treatment of toenail onychomycosis in Germany. *Dermatology* 193: 239-244, 1996.
82. Vander Straton MR, Hossain MA, Ghannoum MA. Cutaneous infections dermatophytosis, onychomycosis and tinea versicolor. *Infect Dis Clin N Amer* 17: 87-112, 2003.
83. Williams HC. The epidemiology of onychomycosis in Britain. *Br J Dermatol* 129: 101-109, 1993.
84. Zaias N. A clinical experience with Lamisil. *Dermatology* 194 (Suppl. 1): 10-13, 1997.
85. Zaias N. Onychomycosis (Chapter 8). In: Zaias N. *The Nail in Health and Disease*. International Medical Publishers. M.T.P. Press Limited. Lancaster (U.K.), 1980. p. 91-93.
86. Zaias N. Onychomycosis. *Dermatol Clin* 3: 445-460, 1985.
87. Zaias N, Rebell G. The successful treatment of *Trichophyton rubrum* nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch Dermatol* 140: 691-695, 2004.

PRÓXIMOS EVENTOS NA ÁREA DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

V Fórum internacional de Sepse, São Paulo, SP, 20 a 21 de junho de 2008. Informações: www.forumseps.com.br

IX Simpósio Internacional de terapêutica em hepatite viral, Salvador, BA, 10 a 12 de julho de 2008. Informações: www.hepatologiadomilenio.com.br

17ª. Conferencia Internacional sobre Aids, Ciudad de México, México, 3 a 8 de agosto de 2008. Informações: www.aids2008.org

X International Congress on Paracoccidiodomycosis, Medellín, Colômbia, 7 a 10 de agosto de 2008. Information: www.pcm2008.org

11º. Simpósio Internacional sobre Esquistossomose, Salvador, BA, 20 a 22 de agosto de 2008. Informações: www.esquistossomose2008.com.br

XI Simpósio Internacional sobre control Epidemiológico de enfermedades transmitidas por vectores, Buenos Aires, Argentina, 2 a 3 de septiembre de 2008. Informaciones: www.mundosano.org

II Simpósio da Sociedade Brasileira de Parasitologia, Regional da Bahia. Alagoinhas, BA, 4 a 5 de setembro de 2008. Informações: neuzalcantara@gmail.com

VII Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Goiânia, GO, 7 a 10 de setembro de 2008. Informações: www.dst2008.com.br

International Health and Tropical Medicine 08, the Annual meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Brighton, United Kingdom, 17th to 19th September, 2008. Information: www.rstmh.ukevents.org

24ª Reunião de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas e 12ª Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses, Uberaba, 23 a 25 de outubro de 2008. Informações em: chagasleish2008@cpqrr.fiocruz.br e www.cpqrr.fiocruz.br/chagasleish2008

45º. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Recife, PE, 8 a 12 de março de 2009. Informações: www.medtrop2009.com.br