

Onicomycosis: afección común de difícil tratamiento

Onychomycosis: common condition of difficult treatment

Natalia Mendoza¹, Claudia Palacios¹, Nora Cardona², Luz Marina Gómez³

1. Médica, residente de dermatología; Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica, M.Sc., Investigadora y profesora asociada, Universidad CES; Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga; profesora titular de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

La onicomycosis es la enfermedad más frecuente de las uñas. Es una infección de la unidad ungueal causada por dermatofitos, mohos y levaduras, de los cuales, los primeros son los agentes causales más frecuentes a nivel mundial. Sin embargo, la epidemiología puede variar de acuerdo con la ubicación geográfica y el clima. En el presente manuscrito se presenta una revisión de la literatura científica sobre la epidemiología, las presentaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de las onicomycosis.

PALABRAS CLAVE: onicomycosis, enfermedades de la uña, hongos.

Summary

Onychomycosis is a fungal infection whose incidence has been increasing worldwide. It is also considered to be the most common affection of the nails. The causative agents vary according to geographical location and climate. However, dermatophyte infections are the commonest worldwide. This review takes into consideration recent and past literature regarding epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment.

KEY WORDS: Onychomycosis, nail diseases, fungi.

Correspondencia:

Natalia Mendoza
Email:
nataliamendozap@gmail.com

Recibido: 27 de marzo de 2012.

Aceptado: 25 abril de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La onicomycosis es la enfermedad más frecuente de las uñas y corresponde a más de 50 % de las onicopatías. Es causada por hongos dermatofitos, mohos no dermatofitos o levaduras^{1,2}.

Es una infección que continúa en aumento a pesar de la mejoría en la calidad de vida y en las medidas de higiene personal. Esto podría explicarse por el incremento de la población de ancianos, de la incidencia de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de los tratamientos inmunosupresores, del uso de zapato oclusivo, de la utilización de piscinas comunales, y del manicure y pedicure, etc. No es sólo un problema cosmético, con efectos psicológicos como pérdida de autoestima, depresión, dificultades para relacionarse y miedo a contagiar a otras personas, sino que médicamente puede producir dolor, limitar la movilidad y afectar la circulación periférica,

por lo cual puede empeorar el pie diabético o precipitar tromboflebitis y celulitis, y llevar a deformidad de la lámina ungueal e incapacidad para uso de calzado³.

Epidemiología

Las onicomycosis representan el 30 % de todas las infecciones fúngicas cutáneas^{1,2,4}. Su incidencia y prevalencia varía de 2 a 3 % en los Estados Unidos, siendo hasta de 13 % en los hombres finlandeses, aunque se cree que estos datos subestiman los valores reales. La incidencia aumenta con la edad, con 30 % de pacientes mayores de 60 años y 0,2 a 2,6 % de incidencia en niños menores de 16 años⁴. En un estudio retrospectivo en España, sólo 5,1 % de los casos se diagnosticaron en niños y los dermatofitos, especialmente *Trichophyton rubrum*, fueron las especies más frecuentemente aisladas⁵.

En cuanto al sexo, los hombres son los más afectados en la mayoría de los estudios y en uno reciente se reportó que la onicomiosis por levaduras es más común en mujeres⁶.

La mayoría de las onicomiosis son causadas por dermatofitos. En un estudio, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* representaron hasta 98 % de las especies aisladas⁷.

Las uñas de los pies son las más afectadas. El compromiso de las uñas de los pies ha sido reportado de 4 a 19 veces más, cuando se compara con las uñas de las manos; esto se podría explicar por el crecimiento más lento de las uñas de los pies, lo que daría más tiempo al hongo para invadirlas^{4,8}.

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo. La edad es uno de los más importantes, ya que la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la misma. Aunque se debe tener en cuenta que con la edad se presentan alteraciones en la circulación periférica, daño ungular repetido, mayor exposición a los hongos patógenos, dificultad para recortarse las uñas, sedentarismo y crecimiento más lento de las uñas⁹.

Se han identificado factores genéticos que aumentan la propensión a sufrir onicomiosis por dermatofitos. En 1996, Zaias, et al., sugirieron un modo de transmisión autosómico dominante de onicomiosis distal por *T. rubrum*, por análisis de pedigrí¹⁰. Asimismo, como el sistema HLA está involucrado en la respuesta inmunitaria, Zaitz, et al., estudiaron su papel en una población de judíos ashkenazi en Brasil y encontraron que los pacientes tenían HLA-DR52 y que los controles tenían HLA-DR53, razón por la cual, propusieron que este último podría ser un factor protector contra la onicomiosis por *T. rubrum*¹¹. Recientemente, García-Romero, et al., analizaron 25 familias mexicanas y encontraron un aumento en la frecuencia del alelo HLA DR-8 en los pacientes, en comparación con los controles¹². En otro estudio similar en pacientes con onicomiosis por *T. rubrum*, se encontró que el HLA DR6 podría conferir protección¹³.

Por otro lado, la prevalencia de onicomiosis por dermatofitos es elevada en los inmunosuprimidos. En los pacientes con VIH, los factores de riesgo para onicomiosis consisten en conteos de CD4 de 370 células/mm³ aproximadamente, historia familiar de onicomiosis, historia personal de tiña pedis y caminar con los pies descalzos cerca de piscinas. Además, en los individuos con VIH/sida, con trasplante renal, en tratamiento inmunosupresor y con alteraciones de la quimiotaxis de polimorfonucleares, la forma clínica más frecuente es la subungular proximal^{9,14}.

La diabetes mellitus también aumenta el riesgo de oni-

comiosis, con un *odds ratio* (OR) de 2,77, calculado en un estudio, cuando se compara con individuos normales¹⁵.

Otras asociaciones de posible riesgo son el síndrome de Down, la psoriasis y la enfermedad arterial periférica^{4,9}.

Finalmente, cabe anotar que, en cuanto a los microorganismos, la infección por mohos no dermatofitos parece no tener relación con factores sistémicos ni locales que predisponga a la infección, a diferencia de la onicomiosis por dermatofitos⁹.

Etiología

En un estudio de 1.832 participantes de 12 centros en los Estados Unidos, que buscaba determinar los microorganismos aislados de pacientes con onicomiosis, los hongos más frecuentemente identificados fueron dermatofitos (59 %), seguidos por mohos no dermatofitos (20 %) y levaduras (20 %) ⁷. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la prevalencia de los diferentes patógenos también depende de los factores geográficos y es por esto que se sugiere revisar los estudios locales.

En los estudios de Medellín y Cali, la mayoría de los pacientes estaban en el rango de edad de 30 a 50 años^{16,17}. En uno llevado a cabo en un laboratorio de referencia en micología de Medellín, 76,4 % de las muestras correspondía a las uñas de los pies, 14 % a las de las manos y 9,6 % a ambas localizaciones. Los hongos causantes de lesiones en las uñas de los pies fueron, en orden de frecuencia, *T. rubrum* (17,5 %), *Candida parapsilosis* (16,7%), *Fusarium* spp. (13,8 %), *T. mentagrophytes* (11,5%) y *Scytalidium dimidiatum* (*Natrassia* spp.) (10,1 %). En las uñas de las manos los principales agentes fueron especies de *Candida*, con predominio de *C. albicans* (23,4 %), seguidos de *C. parapsilosis* (20,8%), *C. tropicales* (7,5 %), *C. guilliermondii* (4,8 %) y otras especies no determinadas de *Candida* (12,4 %). En este estudio llamó la atención la acentuada disminución de *T. rubrum* ($p < 0,025$) y la tendencia al aumento de *C. parapsilosis* y *Fusarium* spp. ($p < 0,01$)¹⁶.

En un estudio de Cali, entre los agentes causales de onicomiosis hubo un predominio de levaduras (40,7%), principalmente especies de *Candida*. En el 38% se aislaron dermatofitos y, en 14 %, mohos no dermatofitos¹⁷.

En múltiples estudios de la literatura científica mundial, los dermatofitos se han encontrado como los microorganismos causales más frecuentemente implicados y con cerca del 90 % de afección de las uñas de los pies y, al menos, de 50 % de las uñas de las manos ¹. El patógeno más frecuentemente aislado de las uñas de los pies fue *T. rubrum*⁴.

Los mohos no dermatofitos causan de 2,3 a 11 % de los casos dependiendo de los estudios, generalmente infectan uñas distróficas en los ancianos e inmunocom-

prometidos, y se deben sospechar cuando hay una o más uñas afectadas, historia de trauma, falta de mejoría con tratamientos previos e inflamación periungular¹⁴. En un estudio retrospectivo en otro laboratorio de referencia de micología de Medellín, en el que se analizaron 4.621 muestras en un período de 11 años, se encontró que en 310 casos se obtuvo crecimiento de un moho no dermatofito exclusivamente, con una prevalencia de 12,4 % y un promedio anual de 28 casos. El 50 % de los aislamientos correspondieron a *Fusarium* spp., 31 % a *S. dimidiatum*, 7 % a *Aspergillus* spp., 7 % a *Dendrophoma* spp., 2 % a *Penicilium* spp., 2 % a *Scopulariopsis* spp. y menos de 1 % a *Acremonium* spp.¹⁸.

En Colombia, en varios estudios se ha demostrado que *Fusarium* spp. es el moho no dermatofito causal de onicomiosis más frecuentemente aislado. Esto podría explicarse por el aumento del reconocimiento de estos microorganismos como patógenos, el incremento de la población inmunosuprimida y el uso indiscriminado de antifúngicos¹⁶. En un estudio en el que recolectaron 128 muestras de pacientes con onicomiosis por *Fusarium* spp., se identificaron tres especies: *F. solani* (64,9 %), *F. oxysporum* (32,8 %) y *F. verticillioides* (2,3 %)¹⁹.

En cuanto a las levaduras, *C. albicans* venía siendo la más frecuentemente aislada (5,6 %)⁴. A nivel mundial, se ha reportado el predominio de *Candida* spp. en las onicomiosis de las manos⁷. En las últimas dos décadas, se ha observado un cambio en las especies, con incremento de *C. parapsilosis*^{6,16}.

Desde 1982 se venía asociando *Malassezia* spp. con onicomiosis. En Colombia se reportaron 50 casos en un período de nueve años, recolectados en dos laboratorios de Medellín. En el 37 % se cultivó sola y, en 32 %, asociada a *Candida* spp. Tres de cada cuatro pacientes eran mujeres, el 64 % de las mujeres eran mayores de 40 años y hubo predominio del compromiso de las manos²⁰.

Clínica

La primera clasificación clínica de la onicomiosis la propuso Zaias en 1972. La clasificó en subungular distal y lateral, blanca superficial y proximal²¹, pero esto ha venido cambiando a través del tiempo por el reconocimiento de nuevos microorganismos y vías de invasión. Recientemente, Hay, *et al.*, revisaron las diferentes clasificaciones clínicas y reconocieron siete formas: subungular distal y lateral, superficial, endonix, subungular proximal, mixta, distrófica total y secundaria²².

Onicomiosis subungular distal y lateral

Esta forma se caracteriza por presentar hiperqueratosis subungular, discromía y onicolisis distal, pudiendo ser

este último el único signo²². La mayoría de los pacientes con onicomiosis por dermatofitos, pueden complicarse con la formación de dermatofitomas, lo que lleva a fallas en el tratamiento. Estos consisten histológicamente de una masa densa y compacta compuesta de hifas, que forman un área lineal o redondeada de onicolisis que, al ser recortada, revela una masa hiperqueratósica. Se pueden observar en otros tipos clínicos, pero con mayor frecuencia en éste²³. Los microorganismos más frecuentemente asociados son dermatofitos, *C. albicans*, *Fusarium* spp., *Scybalidium* spp. y *Scopulariopsis brevicaulis* (FIGURA 1A)²².

Onicomiosis superficial

La forma clásica se describía como el patrón de invasión que se iniciaba en la parte dorsal de la lámina ungueal. Sin embargo, debido al indicio de nuevas rutas de compromiso a través del pliegue proximal, en el 2007, Baran, *et al.*, propusieron clasificarla en cuatro variantes: onicomiosis blanca superficial en parches o como estrías transversas (leuconiquia estriada), onicomiosis blanca superficial originada en el pliegue proximal, onicomiosis blanca superficial con invasión profunda y onicomiosis mixta (asociada a la forma distal y lateral o proximal) (FIGURA 1B)²⁴.

Piraccini, *et al.*, revisaron los datos de 79 pacientes y encontraron que la mayoría de los casos, 58 (73 %), eran causados por *T. interdigitale* y que el resto eran causados por *T. rubrum* (5 %), *Fusarium* spp. (11 %), *Aspergillus* spp. (6 %) y *Acremonium strictum* (3 %). Además, encontraron que la forma profunda puede ser causada por *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp., o por *T. rubrum* en niños sanos y en pacientes con VIH²⁵. Esta forma especial puede sospecharse clínicamente cuando, al raspar el dorso de la lámina, la coloración blanca no se desprende completamente y cuando parece iniciarse en el pliegue proximal²⁶.

En el pasado, el cambio pigmentario más frecuentemente reportado era la coloración blanca o amarilla. Hoy se reconoce que la melanoniquia puede ocurrir tanto en la invasión subungular distal y lateral como en la superficial y, por lo tanto, el nombre “onicomiosis blanca superficial” puede ser restrictivo. Se ha descrito onicomiosis negra superficial causada por *T. rubrum* y *S. dimidiatum*²².

La importancia de estos hallazgos es terapéutica ya que, con excepción de la forma clásica, el resto requiere tratamiento oral o combinado²⁴.

Tipo endonix

En este tipo, la lámina ungueal es atacada directamente desde el extremo distal²². Se caracteriza clínicamente por



FIGURA 1A: Onicomycosis lateral. **FIGURA 1B:** Onicomycosis superficial. **FIGURA 1C:** Onicomycosis tipo endonix. **FIGURA 1D:** Onicomycosis proximal. **FIGURA 1E:** Onicomycosis mixta. **FIGURA 1F:** Onicomycosis distrófica total.

una coloración difusa “blanca lechosa”, en ausencia de hiperqueratosis y onicólisis. Además, la superficie y el grosor de la lámina son normales. En el examen histopatológico, se observan hifas en la lámina asociadas a un lecho ungular sin cambios inflamatorios, ni hiperqueratosis con un hiponiquio normal²⁷. Inicialmente se asoció a *T. soudanense*, pero se ha reportado también por *T. violaceum* (**FIGURA 1C**)²².

Onicomycosis subungular proximal

Este tipo se origina por debajo del pliegue proximal y se extiende distalmente. Se han descrito algunos patrones: el estriado, frecuentemente asociado a onicomycosis superficial, en banda longitudinal y el asociado a inmunosupresión, especialmente VIH. Puede ser causada por múltiples hongos, como dermatofitos, usualmente *T. rubrum*, *Fusarium* spp., *C. albicans* y *Aspergillus* spp. Esta forma de infección es difícil de tratar y requiere generalmente tratamiento combinado (**FIGURA 1D**)²².

Mixta

En esta forma cada uña afectada o diferentes uñas en un

mismo individuo, pueden tener características de más de un patrón de infección. Las combinaciones más frecuentes son subungular proximal y superficial, distal y lateral, y superficial (**FIGURA 1E**)²².

Distrófica total

Representa la fase final de las diferentes formas de invasión por diferentes microorganismos (**FIGURA 1F**)²².

Onicomycosis secundaria

Las enfermedades como la psoriasis, la distrofia traumática o la queratodermia, pueden predisponer a la infección. Además, es difícil diferenciar clínicamente los cambios originados por hongos y por otras causas (**FIGURA 1G**)²².

Se ha reportado infección subcutánea y diseminación sistémica de infecciones por dermatofitos originados en onicomycosis^{28,29}, diseminación linfática de onicomycosis por *S. hyalinum* en un paciente con trasplante renal²⁸ y diseminación hematogena de onicomycosis por *Fusarium* spp. en pacientes neutropénicos, generalmente acompañada de celulitis^{30,31}.



FIGURA 1G: Onicomiasis secundaria.

Diagnóstico

Las onicomiasis deben diagnosticarse correctamente debido a que los tratamientos son largos, costosos y no están libres de riesgos. Sólo con la clínica no se hace un diagnóstico específico. Existen diferentes métodos para hacer el diagnóstico, pero el examen fúngico sigue siendo el de referencia³².

La toma de la muestra depende del patrón clínico. En aquellos con onicomiasis subungular distal y lateral, se debe cortar la uña para exponer el lecho y hacer un raspado (*curettage*) suave de los detritos subungulares. La muestra de la forma subungular proximal se debe tomar del lecho en el área más cercana a la lúnula y, si es necesario, se toma una biopsia longitudinal o con sacabocado (*punch*). Para la blanca superficial, se debe hacer asepsia con alcohol y posteriormente raspar el área blanca con un bisturí. Finalmente, en las distróficas totales se deben obtener fragmentos de la lámina^{32,33}.

Para la microscopía directa se puede utilizar hidróxido de potasio o calcoflúor. El hidróxido de potasio separa las hifas de los queratinocitos. La sensibilidad de este método se puede aumentar con el uso de tinta Parker, dimetilsulfóxido o negroclorazol. Es rápido y permite la visualización de estructuras fúngicas en 20 minutos³². Sin embargo, requiere experiencia con el consiguiente problema de falsos negativos y no brinda información de las especies. Además, tampoco demuestra la viabilidad de los elementos encontrados³⁴. Su sensibilidad es variable y va del 10 al 82,5 %, posiblemente por factores

que dependen del observador, de la técnica de preparación, de la calidad de la muestra y de la cantidad de microorganismos presentes en la misma³³.

El cultivo se hace en dos cajas de Petri con agar Sabouraud, uno de ellos con clorhexidina, para seleccionar dermatofitos y *Candida* spp., y el otro sin clorhexidina, para aislar otras levaduras y mohos no dermatofitos. Se incuba a 30 °C por, al menos, tres semanas, ya que los dermatofitos son los más lentos en crecer. Posteriormente, se identifican según la rapidez de crecimiento, aspecto macroscópico, microscópico y exámenes adicionales³². Este método es de baja sensibilidad (50 a 75%) y baja especificidad, representada esta última por el crecimiento de microorganismos contaminantes³³. El cultivo identifica el hongo y demuestra su viabilidad³⁴. Para el diagnóstico de onicomiasis se requiere la sospecha clínica y el aislamiento del hongo³⁵.

Para el examen histológico, la muestra puede ser de corte de la lámina, biopsia con sacabocados o por raspado de los detritos. El material se puede recolectar en tubo seco o con formol al 10 % y teñirse con plata metenamina de Grocott o ácido peryódico de Schiff (PAS) para visualizar las estructuras fúngicas que no se pueden ver con hematoxilina y eosina. La lectura se puede hacer en 24 a 48 horas. Es el método de mayor sensibilidad, pero tiene poca especificidad pues no tipifica el agente causal ni su viabilidad³⁶.

Algunos autores creen que con este método se puede determinar el patrón de invasión y crecimiento, y que, a su vez, esto daría información en cuanto a la viabilidad

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
Compromiso mayor del 50 % de la uña
Compromiso lateral significativo
Hiperqueratosis subungular mayor de 2 mm
Líneas blanco-amarillas o café-naranja, incluyendo el dermatofitoma
Onicomiosis distrófica total, con compromiso de la matriz
Microorganismos que no responden (por ejemplo, <i>Scytalidium</i> spp.)
Pacientes inmunosuprimidos
Disminución de la circulación periférica

TABLA 1. Factores de mal pronóstico. Tomada de: Today's treatments options for onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8:875-9.

del hongo. Debido a que esto aún es debatido, y sumado a que no identifica al hongo en forma definitiva, este método brinda en esencia la misma información que el examen directo^{32,33}. Sin embargo, la biopsia de la unidad ungueal puede ser de gran ayuda en caso de enfermedades de las uñas que simulen onicomiosis, como la psoriasis, las neoplasias y el liquen plano³⁵.

En cuanto a la muestra, en un estudio reciente se comparó aquella obtenida de detritos ungueales con la de la lámina tomada con cortauñas estéril del área de onicólisis. Encontraron que en la muestra de detritos se evidenciaron estructuras fúngicas en el 72 % en el examen directo y se obtuvo aislamiento en el cultivo en el 64 %, en comparación con la muestra de lámina, con 70 % y 52 %, respectivamente. Finalmente, proponen la combinación de ambos métodos en casos difíciles para mejorar sensibilidad y especificidad³⁷.

La onicomiosis por mohos no dermatofitos es difícil de diagnosticar debido a que se consideraron patógenos solo recientemente, las publicaciones son escasas y los criterios no concuerdan. En una revisión de Gupta, *et al.*, se sugieren seis condiciones para llegar al diagnóstico y se recomienda el uso de, al menos, tres, incluyendo siempre el examen directo y el cultivo. Los criterios son: identificación en examen directo, aislamiento en cultivo, aislamientos repetidos, conteo de inóculos, ausencia de aislamiento de dermatofitos en el cultivo (si se aísla un dermatofito se debe considerar el agente causal³⁸) y el estudio histológico. En los estudios en que han utilizado el método de aislamientos repetidos, los han hecho con intervalos de una o dos semanas y, al menos, en dos ocasiones. El conteo de inóculos fue pro-

puesto por primera vez por Walshe y English, usando un criterio de, al menos, cinco de 20^{34,38,39}.

En conclusión, si hay signos clínicos sugestivos de onicomiosis, se deben practicar exámenes de laboratorio y, en caso de ser negativos, se deben repetir. Para el diagnóstico por laboratorio se requiere evidenciar las hifas o artroconidias mediante el examen directo, tinción de PAS o biopsia de lámina y detritos asociados al aislamiento en el cultivo³⁵.

Tratamiento

El tratamiento de las onicomiosis puede ser difícil, pero se han venido alcanzando tasas de éxito más altas en los últimos años. Se deben considerar algunos factores antes de iniciar el tratamiento, como gravedad, microorganismo causal, medicamentos que recibe el paciente, edad, enfermedades concomitantes, preferencia del paciente, número de uñas afectadas, localización, subtipo clínico y otros factores pronóstico (**TABLA 1**)^{35,40,41}. Existen varias modalidades de tratamiento: tópico, oral, químico y mecánico. Su combinación logra aumentar la actividad antifúngica y la liberación del medicamento⁴⁰.

Scher, *et al.*, definieron la curación con dos criterios a los seis meses de terminado el tratamiento: el primero, cuando se obtenga ausencia total de signos clínicos de onicomiosis (no se requiere examen micológico) y, el segundo, si se obtiene el examen fúngico negativo aunque clínicamente persista hiperqueratosis distal subungular, onicólisis que comprometa menos del 10 % de la lámina o engrosamiento de la lámina que no mejora con el tratamiento por onicopatía concomitante^{35,40}.

Tratamiento tópico

Se puede utilizar solo o en combinación. Las indicaciones del primero se pueden ver en la **TABLA 2**⁴⁰. Para que un antifúngico tópico penetre la lámina ungueal se han utilizado diferentes vehículos. Las lacas aumentan la concentración del medicamento activo en la lámina y tienen mayor duración en el sitio de acción^{41,42}.

La amorolfina al 5 % tiene efecto fungicida y fungistático, inhibiendo la síntesis de ergosterol. Se aplica una o dos veces por semana por 6 a 12 meses. Los efectos secundarios son infrecuentes (menos de 5 %) presentándose quemazón, prurito, eritema y dolor⁴⁰. Su mayor eficacia es contra dermatofitos y es variable contra levaduras y mohos⁴³.

La ciclopiroxolamina al 8 % es un fungicida derivado de la hidroxipiridona. Actúa como quelante del hierro y del aluminio, altera las enzimas mitocondriales, reduce la actividad de la catalasa y de la peroxidasa y el flujo de aminoácidos y nucleótidos. Se aplica diariamente

RECOMENDACIONES DE MONOTERAPIA	
TÓPICA	ORAL
Onicomiasis subungular distal que afecta menos del 50% de la uña, excepto en los casos de compromiso de la matriz, dermatofitoma y líneas amarillas en los márgenes laterales	Onicomiasis subungular distal y lateral que compromete más del 50 % de la uña, incluyendo la matriz
Onicomiasis blanca superficial	Onicomiasis subungular distal y lateral que afecta más de dos uñas
Onicomiasis por mohos, excepto por <i>Aspergillus</i> spp.	Onicomiasis subungular proximal
En pacientes que no deseen tratamiento oral o en aquellos con contraindicaciones	Onicomiasis blanca superficial y profunda
Pacientes que requieran tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento oral	Falta de mejoría con monoterapia tópica por seis meses

TABLA 2. Recomendaciones de monoterapia tópica y oral. Tomada de: Today's treatments options for onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8:875-9.

por 6 a 12 meses. Los efectos secundarios son similares a los de la amorolfina (menos de 1 %). Tiene actividad contra dermatofitos, algunos mohos no dermatofitos, especies de *Candida*, incluidas *C. krusei* y *C. glabrata*, y algunas bacterias^{40,43,44}.

Los estudios de sensibilidad *in vitro* contra los microorganismos más frecuentemente asociados a las onicomiasis, muestran resultados variables en cuanto a la superioridad de la amorolfina sobre la ciclopiroxolamina y viceversa^{45,46}.

La úrea al 40 % también se considera un tratamiento de avulsión química. Se ha utilizado en combinación con bifonazol al 1 %, alcanzando tasas de curación micológica de 63 al 90 %⁴⁷.

Tratamiento oral

En el pasado, la griseofulvina y el ketoconazol se consideraban los medicamentos de elección, pero se han venido reemplazando por nuevos antifúngicos orales, con mayores tasas de curación, menos recaídas, menos efectos secundarios y menor tiempo de duración¹. Las indicaciones de la monoterapia oral se pueden consultar en la **TABLA 2**⁴⁰.

La terbinafina y el itraconazol están aprobados para su uso en onicomiasis por la *Food and Drug Administration* (FDA)⁴¹. Se requiere medición de las enzimas hepáticas y hemoleucograma antes de iniciarlos y deben discontinuarse en caso de presentarse un cuadro indicativo de hepatotoxicidad o elevación de las transaminasas de dos veces la medición inicial⁴⁸⁻⁵⁰.

La terbinafina es un derivado de alilaminas que evita la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima escualenoepoxidasa, lo cual lleva a una disminución del ergos-

terol en las membranas celulares y una acumulación tóxica intracelular de escualeno⁴⁰. Es muy lipofílica y queratinofílica, y luego de su administración, se detecta rápidamente en el estrato córneo, el sebo, las uñas y el pelo⁵¹. Es fungistática contra levaduras y mohos no dermatofitos, y fungicida contra dermatofitos⁴¹. Es efectiva contra *C. parapsilosis* y tiene menos actividad contra *C. albicans*^{1,52}. Este medicamento ha demostrado ser el de elección por tener una eficacia superior a los otros tratamientos orales, ser bien tolerado y tener pocas interacciones farmacológicas a pesar de ser un inhibidor del citocromo p450^{40,51}.

En forma continua, la dosis es de 250 mg al día, mientras que, en pulsos, es de 500 mg al día por una semana del mes, y como tratamiento intermitente, la dosis es de 250 mg al día por siete días cada tres meses. La duración del tratamiento es de, al menos, seis semanas para las uñas de las manos y de 12 semanas para las de los pies⁴⁰.

En 1999, el grupo de estudio LION demostró por primera vez la superioridad del tratamiento continuo con terbinafina sobre el intermitente con itraconazol, en onicomiasis de las uñas de los pies⁵³. Posteriormente, en el 2004, en un metaanálisis que incluyó 36 estudios, se encontró que los pacientes tratados con terbinafina tenían mayores tasas de curación, en comparación con la griseofulvina, el fluconazol y el itraconazol (tratamiento continuo y en pulsos)⁴⁷.

Las características farmacocinéticas de la terbinafina sugieren que el tratamiento en pulsos puede ser igualmente efectivo, y que posiblemente reduzca los costos y la exposición al medicamento⁵¹. En un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego, se encontraron mayores tasas de curación clínica y micológica en los pacientes en tratamiento continuo, en comparación con

aquellos con tratamiento con pulsos, en el manejo de onicomicosis de los pies⁵⁴.

Los efectos secundarios son principalmente gastrointestinales, como sabor metálico. Otros efectos adversos más raros son la falla hepática, la pancitopenia y el lupus inducido por medicamentos⁴⁰.

El itraconazol es un triazol con efecto fungistático de amplio espectro. Es activo contra dermatofitos, mohos y *Candida* spp.^{47,52}. Aunque la terbinafina es más costo-efectiva, el itraconazol tiene un espectro de actividad antifúngica más amplio y podría considerarse en el tratamiento de infecciones por mohos y *Candida* spp.⁴⁷. Se recomienda consumir este medicamento con una bebida ácida o con comida grasosa. Si el paciente debe consumir simultáneamente otro tratamiento que alcalinice el pH gástrico, se debe tomar dos horas antes. Se administra en forma continua a una dosis de 200 mg al día por seis semanas en onicomicosis de las manos y 12 semanas en la de los pies, o intermitente, 400 mg al día por una semana del mes por dos pulsos, en onicomicosis de las manos y, tres pulsos, en onicomicosis de los pies⁴⁰.

El tratamiento en pulsos lleva a menores tasas de curación que el continuo, que son de 49 y 90 % en diferentes estudios⁴⁷.

Se debe tener precaución en los pacientes que reciben múltiples medicamentos, ya que inhibe el citocromo p450 y tiene numerosas interacciones potenciales⁴⁸. Los efectos secundarios son raros. Los más frecuentes son gastrointestinales y, recientemente, la FDA ha sugerido que se use con precaución en pacientes con falla cardíaca^{40,48}.

El fluconazol es un bis-triazol fungistático de amplio espectro. Tiene actividad contra dermatofitos y *Candida* spp.¹. Una de sus ventajas es que puede administrarse una vez a la semana. Su eficacia en el tratamiento de la onicomicosis es moderada y las tasas de curación van del 15 al 61 %^{47,52}. Aún no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la onicomicosis⁵².

Se administra a una dosis de 300 mg una vez por semana por, al menos, seis meses en las onicomicosis de las manos y, 12 meses, para las de los pies. También, inhibe el citocromo p450 y tiene efectos secundarios gastrointestinales⁴⁰.

El tratamiento combinado puede administrarse en forma paralela o secuencial y busca mejorar las tasas de curación⁵⁵. Tiene la ventaja de la acción sinérgica potencial y complementaria de los medicamentos, por lo cual podría jugar un papel importante en el manejo de aquellos que no responden a la monoterapia. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar su costo-efectividad⁴⁷.

En un ensayo clínico controlado se evaluó la eficacia

del tratamiento combinado con amorolfina en laca una vez por semana más 250 mg al día de terbinafina, en comparación con la terbinafina oral en monoterapia, en pacientes con compromiso de la matriz. A los 18 meses, se encontró que el desenlace combinado de curación clínica y micológica era de 59,2 % Vs. 45 %, respectivamente, con p de 0,03⁵⁶. En otro estudio se evaluó el tratamiento combinado de amorolfina más itraconazol, en comparación con itraconazol en monoterapia, para la onicomicosis de las uñas de las manos por *Candida* spp., y se encontró superioridad del primero⁵⁷.

Gupta, *et al.*, hicieron un ensayo clínico de asignación aleatoria en el que evaluaron el uso del tratamiento secuencial con dos pulsos de itraconazol (400 mg al día por una semana), seguidos por uno o dos pulsos de terbinafina (500 mg al día por una semana), en comparación con el uso de tres o cuatro pulsos de terbinafina. Encontraron que, a las 72 semanas, las tasas de curación micológica y clínica eran de 72 % Vs. 48,9 % y de 56% Vs. 38,9 %, respectivamente⁵⁸.

Se vienen investigando nuevos antifúngicos con mayores tasas de curación y menos recurrencias. El voriconazol es un triazol relacionado con el fluconazol. Solo se han realizado estudios *in vitro*. El ruviconazol es un triazol de segunda generación que está en estudio de fase 2 y ha demostrado eficacia *in vitro* e *in vivo*. El posaconazol es un triazol aprobado por la FDA por su actividad contra los hongos oportunistas; sin embargo, no hay estudios en onicomicosis⁴⁰.

Tratamiento mecánico

El desbridamiento, el raspado (*curettage*) del lecho, la abrasión unguilar, la avulsión química o quirúrgica e, incluso, recortar las uñas, son diferentes métodos mecánicos, pero no llevan a la curación cuando son usados como monoterapia. El objetivo es reducir el grosor de la lámina, con el fin de disminuir el dolor y aumentar la penetración de los tratamientos tópicos y sistémicos. Están indicados especialmente en dermatofitomas^{41,59}.

Otros tratamientos

Recientemente se han publicado algunos reportes de casos de tratamiento de onicomicosis resistente por mohos no dermatofitos con terapia fotodinámica, obteniéndose curación micológica y clínica a los seis meses de seguimiento⁶⁰. Se ha empleado el láser Nd:YAG de 1.064 nm, con buenos resultados⁶¹.

Recurrencia y prevención

Las tasas de recurrencia van del 10 al 53 %. Puede darse por una infección nueva durante el tratamiento o inme-

diatamente después de terminado, en el caso de curación clínica sin curación micológica, con el tratamiento inicial³⁵. Está asociada a los factores de riesgo ya anotados de adquirir onicomycosis, aunque, es probable que la predisposición genética, la ocupación, el estilo de vida y el uso inadecuado del tratamiento, sean los más influyentes⁶². Además, en algunos estudios se han encontrado mayores tasas de recurrencia en los pacientes tratados con itraconazol que en los tratados con terbinafina⁴⁷.

La educación es la manera más eficaz para prevenir una nueva exposición a los hongos y modificar los factores de riesgo⁴⁸.

Conclusiones

La onicomycosis es una enfermedad frecuente de las uñas, que afecta a gran parte de la población a nivel mundial. La prevalencia viene en aumento, siendo influenciada en parte por su asociación con la edad avanzada, el estilo de vida y las enfermedades concomitantes. Puede causar incapacidad y llevar a complicaciones de leves a graves, lo cual justifica su tratamiento. Además, requiere un diagnóstico correcto, ya que existen otras enfermedades de las uñas que la simulan, y los tratamientos son costosos, dispendiosos y con potenciales efectos adversos.

Referencias

- Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis –epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26:108-16.
- Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010;28:151-9.
- Scher RK. Onychomycosis: A significant medical disorder. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:S2-5.
- Effendy I, Lecha M, Feuilhade M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19 (Suppl.1):8-12.
- Rodríguez-Pazos L, Pereiro-Ferreirós MM, Pereiro M Jr, Toribio J. Onychomycosis observed in children over a 20-year period. *Mycoses.* 2011;54:450-3.
- Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Arenas R, Hernández-Hernández F, Millán-Chiu B, Torres-Rodríguez JM, et al. Onychomycosis-causing yeasts in four Mexican dermatology centers and their antifungal susceptibility to azolic compounds. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:32-5.
- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:641-8.
- Vender RB, Lynde CW, Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2006;10(Suppl.2):S28-33.
- Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis –risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(Suppl.1):13-6.
- Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bieleley H, et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:302-4.
- Zaitz C, Campbell I, Moraes JR, Moraes ME, Gouvea C, Romero M, et al. HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian Ashkenazic Jews. *Int J Dermatol.* 1996;35:681-2.
- García-Romero MT, Granados J, Vega-Memije ME, Arenas R. Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2011. Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742300>
- Asz-Sigall D, López-García L, Vega-Memije ME, Lacy-Niebla RM, García-Corona C, Ramírez-Rentería C, et al. HLA-DR6 association confers increased resistance to *T. rubrum* onychomycosis in Mexican Mestizos. *Int J Dermatol.* 2010;49:1406-9.
- Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol.* 2000;39:746-53.
- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: A multicentre survey. *Br J Dermatol.* 1998;139:665-71.
- Zuluaga A de CA, de Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de la onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín, 1994-2003). Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.medcutan-ila.org/articulos/2005/6/pdf/04-084.pdf>
- Álvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* 2004;158:181-6.
- Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onychomycosis by common non-dermatophyte moulds. *Rev Iberoam Micol.* 2003;20:6-10.
- Castro N, Casas C, Sopó L, Rojas A, Del Portillo P, Cepero MC, et al. *Fusarium* species detected in onychomycosis in Colombia. *Mycoses.* 2008. Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793261>
- Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. Onychomycosis due to *Malassezia*. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:225-9.
- Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol.* 1972;105:263-74.
- Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: A proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011. Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501889>.
- Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1998;138:189-90.
- Baran R, Faergemann J, Hay RJ. Superficial white onychomycosis –a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:879-82.
- Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: Epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol.* 2004;140:696-701.
- Baran R, Hay R, Perrin C. Superficial white onychomycosis revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:569-71.

27. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA. «Endonyx» onychomycosis: A new modality of nail invasion by dermatophytes. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:52-3.
28. Baran R, McLoone N, Hay RJ. Could proximal white subungual onychomycosis be a complication of systemic spread? The lessons to be learned from maladie dermatophytique and other deep infections. *Br J Dermatol.* 2005;153:1023-5.
29. Mayou SC, Calderón RA, Goodfellow A, Hay RJ. Deep (subcutaneous) dermatophyte infection presenting with unilateral lymphoedema. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12:385-8.
30. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood.* 1997;90:999-1008.
31. King BA, Seropian S, Fox LP. Disseminated *Fusarium* infection with muscle involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:235-7.
32. Feuilhade M. New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(Suppl.1):20-4.
33. Alberhasky RC. Laboratory diagnosis of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004;21:565-78.
34. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of non-dermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011. Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820203>
35. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, et al. Onychomycosis: Diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:939-44.
36. Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis: A comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2000;136:1112-6.
37. Gómez LM, Massaro M, Tabares AM, Zuluaga A, Vélez JD, Vélez A, et al. Utilidad de la muestra de la lámina ungular en el diagnóstico de onicomicosis. Fecha de consulta: 20 de octubre de 2011. Disponible en <http://www.revistasocolderma.com/numeros/septiembre11/pdf>
38. Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010;28:160-3.
39. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. The diagnosis of non dermatophyte mold onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2003;42:272-3.
40. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Today's treatments options for onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:875-9.
41. Gupta AK, Tu LQ. Therapies for onychomycosis: A review. *Dermatol Clin.* 2006;24:375-9.
42. 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.* 2005;19:21-9.
43. Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with topicals. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004;21:605-15.
44. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: Recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs.* 2010;70:2133-52.
45. Schaller M, Borelli C, Berger U, Walker B, Schmidt S, Weindl G, et al. Susceptibility testing of amorolfine, bifonazole and ciclopiroxolamine against *Trichophyton rubrum* in vivo? an in vitro model of dermatophyte nail infection. *Med Mycol.* 2009;47:753-8.
46. Monti D, Saccomani L, Chetoni P, Burgalassi S, Senesi S, Ghelardi E, et al. Hydrosoluble medicated nail lacquers: In vitro drug permeation and corresponding antimycotic activity. *Br J Dermatol.* 2010;162:311-7.
47. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: Current and future treatment options. *Dermatol Ther.* 2007;20:31-46.
48. Joseph WS. The oral antifungal patient. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004;21:591-604.
49. Gupta AK, Uro M, Cooper EA. Onychomycosis therapy: Past, present, future. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:1109-13.
50. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia.* 2008;166:353-67.
51. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010;145:415-24.
52. Wenig JA. The systemic treatment of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004;21:579-89.
53. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ.* 1999;318:1031-5.
54. Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, Grill JP, Nelson DB, Quintero V, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:578-84.
55. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl.65):15-8.
56. Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, Kaufmann R, Lecha M, Faergemann J, 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.
57. Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D, Georgala S, Kalogeromitros D, Bolbasis I, 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.
58. 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 Am Acad Dermatol.* 2001;44:485-91.
59. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy, part II: Treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:168-75.
60. Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, Alcalde V, Espinel-Ingroff A, Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by non dermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:669-71.
61. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13:2-5.
62. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: Factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl.6)5:5-9.