

## Desafíos terapéuticos en onicomiosis

Ángela Zuluaga de Cadena

### RESUMEN

**E**l tratamiento de las onicomiosis constituye un reto terapéutico. La pobre penetración de los antimicóticos tópicos, el recambio lento de las uñas, principalmente de los pies, la variedad de agentes causantes, el aumento de la frecuencia de hongos no dermatofitos, el aumento de la población de inmunosuprimidos, entre otros, son factores que dificultan más este tratamiento.

Afortunadamente cada vez se estudian nuevos agentes. Tópicamente, la cicloperoxolamina en laca ha sido aprobada por la FDA, con indicaciones específicas en onicomiosis. La amorolfina al 5% en combinación comienza a ser estudiada con buenos resultados.

Finalmente, existen en el mercado drogas de reconocida eficacia como la terbinafina en forma continua, y el itroconazol, éste último cada vez con más evidencia de su utilidad en pulsos. Aún existe mucha controversia respecto a la efectividad de la terapia intermitente del fluconazol.

**Palabras clave:** onicomiosis, terapéutica, terbinafina, itroconazol, fluconazol, cicloperoxolamina, amorolfina.

### INTRODUCCIÓN

Las onicomiosis representan el 50% de las enfermedades de las uñas; afectan del 3-10% de la población adulta y en el 80% de los casos están comprometidas las uñas de los pies. Es una enfermedad de la vida adulta (70% de 18-65 años), en la vejez aumenta la frecuencia (23%) y sólo el 6% se registra en menores de 18 años.<sup>1</sup>

Múltiples factores favorecen las onicomiosis. Se ha visto que frecuentemente la presencia de *tinea pedis* acompaña el compromiso de las uñas. La inmunosupresión de

cualquier origen, enfermedades debilitantes como la diabetes, el trauma, la mala circulación y la vejez facilitan la invasión fúngica. La hiperhidrosis, agravada por el uso de calzado oclusivo y la utilización de materiales contaminados para el arreglo de las uñas en las peluquerías, son factores importantes en la etiopatogénesis de las onicomiosis.<sup>2</sup>

En consecuencia, todos los controles que se ejerzan sobre los factores anteriores son útiles en su prevención. El uso de zapatos protectores en zonas húmedas, los talcos antifúngicos en el calzado y en los pies, usar medias de algodón, mantener las uñas recortadas para disminuir el trauma y emplear sólo sus equipos personales de uñas, son medidas importantes.<sup>2</sup>

Se ha descrito una susceptibilidad familiar con una base genética, autosómica dominante, al *Trichophyton rubrum*.<sup>3</sup> Por eso, es importante el estudio de la familia cuando uno de sus miembros está afectado.

Nardo Zaias, en 1972, describió 4 patrones clínicos de las onicomiosis. La forma más frecuente es la subungueal distal lateral, causada comúnmente por el *T rubrum*. El *T mentagrophytes* es el primer responsable de la onicomiosis superficial blanca. El compromiso subungueal proximal está frecuentemente asociado con *T rubrum* en pacientes con sida, aunque mohos no dermatofitos pueden producir estas 2 últimas. El cuarto patrón descrito por el autor es la forma distrófica total, clásicamente presente en los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, pero a él pueden llegar cualquiera de los anteriores.<sup>4</sup>

**Ángela Zuluaga de Cadena**, Docente Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

Correspondencia: Clínica Las Vegas, fase 2, consultorio 265, tel: 312 0146, fax: 2689519, Medellín, Colombia.

## Desafíos terapéuticos en onicomicosis

Roberts<sup>5</sup>, en 1998, describió el dermatofitoma como una masa fúngica debajo de la uña y, más recientemente, Tosti et al.<sup>6</sup> le añadieron la forma endonix de invasión ungueal sin onicolisis ni hiperqueratosis (Cuadro 1).

### Cuadro 1 Formas clínicas de onicomicosis

Subungueal distal lateral  
Blanca superficial  
Subungueal proximal  
Distrófica total  
Dermatofitoma  
Forma endonix

Los signos clínicos incluyen los cambios de coloración de la lámina o cromoniquia, el depósito de detritus subungueales o hiperqueratosis, la onicolisis o despegamiento del lecho, la distrofia ungueal por daño de la lámina con diferentes grados de severidad y el compromiso de los tejidos blandos de alrededor o paroniquia.<sup>1</sup>

Mundialmente, se considera que los dermatofitos son los principales causantes de onicomicosis en porcentajes que varían del 68-90% y, entre ellos, el *T rubrum* causa más del 90% de las infecciones fúngicas de las uñas de los pies. Diferentes especies de *Candida*, principalmente *albicans*, afectan las uñas de las manos (11%). Los mohos no dermatofitos se han aislado como agentes de onicomicosis con frecuencia creciente del 10-20%, variando de acuerdo con los criterios diagnósticos, las zonas geográficas y los medios de cultivo utilizados. Los más comunes a nivel mundial son el *Aspergillus* y el *Scopulariopsis brevicaulis*.<sup>1,7</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en la Corporación para Investigaciones Biológicas de la ciudad de Medellín<sup>8</sup> se revisaron 1868 cultivos de uñas practicados de 1991 a 1995, de los cuales 1010 fueron positivos (56%). Aunque los dermatofitos siguen siendo la primera causa de onicomicosis en los pies, su frecuencia promedio durante los 5 años de estudio (42.4%) tiende a disminuir, mientras las *Candidas* permanecieron estables (27.3%), igual que

el *Scytalidium dimidiatum* (conocido previamente como *Hendersonula* o *Natrassia*, 7%) y los mohos del género *Fusarium* están en aumento (10.6%). Mundialmente se ha informado un incremento de 4 veces las onicomicosis por mohos, a expensas del *Fusarium*.<sup>9</sup>

Desde 1976, English<sup>10</sup> establece criterios muy claros para el diagnóstico de las onicomicosis por mohos, los cuales fueron modificados posteriormente. Éstos son:

La presencia de anomalías clínicas en las uñas.  
La visión del hongo, bien sea al examen directo con KOH o en la histopatología.  
La ausencia de dermatofitos aislados en el cultivo.  
Crecimiento >5 colonias del mismo moho en por lo menos 2 muestras consecutivas.

### EL TRATAMIENTO DE LAS ONICOMICOSIS: UN RETO

Para el tratamiento de las onicomicosis existe la terapia tópica, el manejo quirúrgico, las drogas sistémicas y combinaciones de los anteriores (Cuadro 2).

### Cuadro 2 Tratamiento de las onicomicosis

Terapia tópica  
Manejo quirúrgico  
Drogas sistémicas  
Tratamientos combinados

La cirugía en onicomicosis está indicada cuando los antimicóticos sistémicos están contraindicados, cuando la enfermedad es producida por hongos no dermatofitos resistentes, y para acortar los ciclos de otros tratamientos con el fin de reducir costos y los efectos secundarios. Está indicado el drenaje quirúrgico en la paroniquia que produce intenso dolor y, finalmente, es conveniente retirar las uñas severamente distróficas y remover la masa fúngica en el dermatofitoma.<sup>11</sup>

## Desafíos terapéuticos en onicomicosis

En el tratamiento tópico de las onicomicosis se han usado la ciclopiroxolamina al 1%, el tioconazol al 28%, 2 veces al día por 3-12 meses, con respuesta en el 22%, la amorolfina en laca al 5%, 1-2 veces por semana por 6-12 meses, con resultados que varían del 38-68%. La avulsión ungueal ha sido empleada como terapia coadyuvante; ésta puede ser quirúrgica incluyendo el uso del láser de CO<sub>2</sub> con éxito, o química con úrea al 40% sola o asociada con bifonazol al 1%, con resultados del 62-75% a las 12 semanas, pero con recaídas después de las 24 semanas (Cuadro 3).<sup>12</sup>

### Cuadro 3 Terapia tópica para onicomicosis

Cicloperoxolamina 1%  
Tioconazol 28%  
Amorolfina 5%  
Bifonazol 1% + úrea 40%

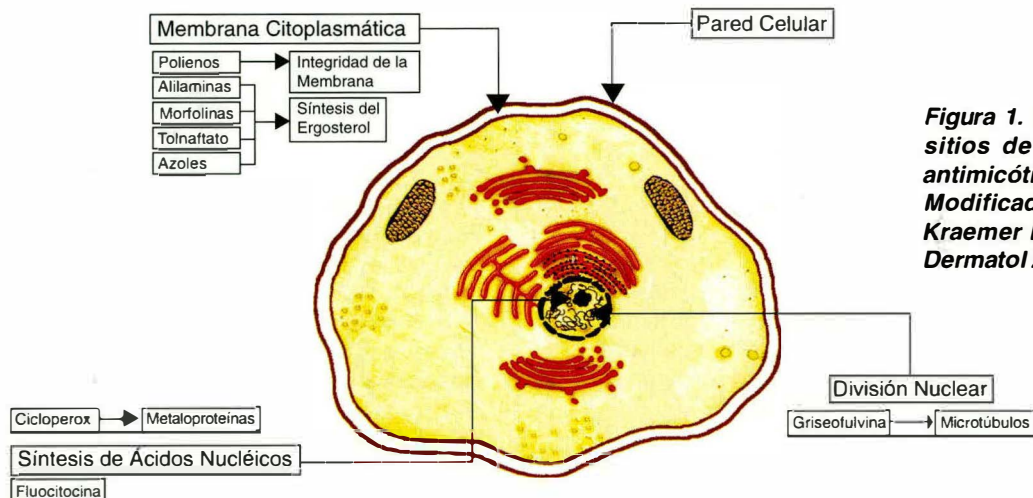
La terapia sistémica se decide según el patrón clínico y el grado de severidad, considerando como grado I el compromiso <30% de la uña, grado II del 30-60% y grado III >60%. La onicomicosis superficial blanca puede ser susceptible de tratamiento tópico o remoción quirúrgica con cualquier grado de compromiso. Este mismo tipo de terapia puede contemplarse para formas poco severas de

onicomicosis subungueal distal <60%, mientras que el compromiso proximal, así como la distrófica total, deben ser manejados en forma sistémica.<sup>13</sup>

El mecanismo de acción de las distintas drogas antifúngicas puede resumirse en aquéllas que actúan en la membrana de la célula fúngica, como los polienos, los azoles, las alilaminas, las morfolininas y el tolnaftato, interfiriendo con la síntesis del ergosterol (Figura 1).<sup>14</sup> Existen otras que actúan en la pared celular del hongo en la síntesis del betaglucan y la quitina. La fluocitosina interviene en la síntesis de los ácidos nucleicos, la griseofulvina en la división nuclear y la cicloperoxolamina que la los cationes trivalentes como el hierro, inhibiendo las enzimas que degradan los metabolitos tóxicos de las células fúngicas.

### CICLOPEROXOLAMINA LACA PARA UÑAS AL 8%

Es un antifúngico de amplio espectro útil para dermatofitos, levaduras, mohos no dermatofitos y bacterias gram positivas y negativas. Usada como laca al 8%, tiene un sistema de depósito transungueal de la droga que alcanza concentraciones hasta del 35%, por lo cual no se recomienda remover la laca diariamente sino una vez por semana con el isopropil alcohol. Tiene actividad antiinflamatoria y su absorción se incrementa en uñas rugosas y fisuradas. Tiene poca absorción sistémica y localmente pocos efectos secundarios. Fue aprobada por la FDA en diciembre de 1999 para onicomicosis de manos y pies, de



**Figura 1. Célula fúngica - sitios de acción de los antimicóticos.**

**Modificado de: Bohn M, Kraemer KTH J Am Acad Dermatol 2000; 43:957-69.**

## Desafíos terapéuticos en onicomicosis

leve a moderada, sin compromiso de la lúnula, en personas inmunocompetentes infectadas por *T. Rubrum*.<sup>14</sup>

Se han realizado 2 estudios multicéntricos doble ciegos con placebo en los EE.UU. con la aplicación diaria de la laca de cicloperox o el vehículo, en 223 y 119 pacientes con onicomicosis de manos y pies producida por dermatofitos, comprometiendo del 20-65% de la uña. En el primero, la cura micológica fue de 29% con la droga vs. 11% del placebo, y en el segundo 36% vs. 9%.<sup>14</sup>

Otros 13 estudios abiertos, multicéntricos, realizados en varios países de Europa, incluyeron también *Candidas* y mohos, aplicaron la laca 2-3 veces por semana y obtuvieron respuesta micológica que varió en los distintos centros entre 46.7-85.7%, con recaídas en el 20% después de los 6 meses.<sup>15</sup>

La monoterapia con cicloperox en laca está indicada para prevenir recaída o reinfección después del tratamiento oral o la avulsión mecánica de la uña. Puede combinarse con la terapia sistémica en infecciones por *Candida no albicans*, mohos, infecciones mixtas o cuando no se puede hacer cultivos para comprobar el agente. El uso de terapia tópica es una buena opción en pacientes multimedicados para disminuir las interacciones de las drogas, como en personas diabéticas, ancianos o con sida.<sup>16</sup>

Existen preguntas aún sin respuesta, como:

1. Podrá la combinación reducir la duración, los costos y los efectos secundarios de la terapia oral?
1. Podrá la terapia tópica disminuir la necesidad de avulsión, en personas anticoaguladas, diabéticos, con insuficiencia vascular u otras enfermedades concomitantes?<sup>16</sup>

### TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LAS ONICOMICOSIS

La griseofulvina y el ketoconazol no son drogas indicadas para las onicomicosis; la primera tiene poca respuesta, altas tasas de recurrencia y requiere largos períodos de tratamiento. El segundo está contraindicado en terapias prolongadas, por el riesgo de hepatotoxicidad.<sup>17</sup>

El tratamiento sistémico de las micosis de las uñas puede ser continuo, en pulsos o intermitente.<sup>18</sup> El trata-

miento continuo con itraconazol fue aprobado por la FDA en octubre de 1995, con una dosis de 200 mg/día por 6 semanas para las uñas de las manos y 12 semanas para las de los pies. La terbinafina fue aprobada también por la FDA en mayo de 1996, a dosis de 250 mg/día, con los mismos períodos de tratamiento.

Cada día se publican más estudios con el itraconazol en pulsos dados 400 mg/día durante una semana al mes, un pulso para el compromiso de las uñas de las manos y 3 para los pies.<sup>18</sup>

El fluconazol se ha usado en forma intermitente a dosis de 150-400 mg/semana, pero éste no ha sido aprobado por la FDA para onicomicosis (Cuadro 4).<sup>15</sup> Las 3 drogas son altamente efectivas para las onicomicosis de las manos, con respuestas cercanas al 90% para dermatofitos y *Candida albicans*.

**Cuadro 4**  
**Tratamiento sistémico de la onicomicosis**

Continuo	Terbinafina Itraconazol
Pulsos	Itraconazol
Intermitente	Fluconazol

Los metaanálisis muestran que la terbinafina es altamente efectiva para dermatofitos con cura completa en 62±6%, marcada mejoría en 91±10% y curación micológica en 82±3%.<sup>19</sup>

En una revisión sistemática de la terapia continua con itraconazol se obtuvo curación clínica en 52±9%, respuesta clínica en 82±3% y curación micológica en 74±3%. Cuando se usó en pulsos en 1389 pacientes, los valores fueron 58±10%, 82±3% y 77±5%, respectivamente, mostrando que con los pulsos la respuesta es comparable, aumenta la confiabilidad, disminuye la cantidad de droga y por ende los costos y los efectos secundarios.<sup>20</sup>

En un estudio que comparó la respuesta al fluconazol en dosis de 150, 300 y 400 mg/semana con placebo, con curaciones clínicas y micológicas fluctuaron entre 50-80%,

## Desafíos terapéuticos en onicomicosis

no hubo diferencias importantes con las distintas dosis, aunque sí con el placebo. El promedio de duración fue de 9 meses.<sup>21</sup>

Otros autores comparan la respuesta del fluconazol a dosis de 450 mg semanales por 4, 6 y 9 meses con placebo, encontrando que al final del tratamiento es mejor la respuesta con mayor tiempo de tratamiento (9 meses); la respuesta global (curación clínica y micológica) después de 6 meses de seguimiento es del 26% y las recaídas son el 25%.<sup>22</sup>

Cuando se compara la terbinafina, 250 mg/día/12 semanas, con el fluconazol, 150 mg/semana/12 y 24 semanas, con un seguimiento de 60 semanas, se observa una respuesta micológica con el fluconazol que varió de 50-60% vs. 90% con terbinafina, y una curación clínica de 21-32% con el primero vs. 67% del segundo. No mejoraron del 39-56% de los que fueron tratados con fluconazol y 11% del grupo de la terbinafina.<sup>23</sup>

Existen múltiples estudios que comparan la terbinafina y el itraconazol, y se ha visto que con ambas drogas se obtienen respuestas en 3 de 4 pacientes.

En una publicación reciente<sup>24</sup> se compara la respuesta en 50 pacientes >60 años tratados con terbinafina, 250 mg/día/3 meses con 51 personas que recibieron 3 pulsos de itraconazol para onicomicosis de los pies. Seis meses después, 13 del primer grupo y 23 del segundo tenían una disminución <50% de uña afectada o un crecimiento de uña sana <3 mm. A éstos se les dio 4 semanas más de terbinafina o un extrapulso de itraconazol. A los 18 meses se obtuvo respuesta micológica en 64 y 62.7% y respuesta clínica en 62 y 60.8%, respectivamente.

Baran et al.<sup>25</sup> publican un estudio aleatorio, prospectivo, abierto, comparando la terbinafina 250 mg diarios por 12 semanas y la misma droga por 6 ó 12 semanas, asociada con amorolfina en laca al 5%, 1 vez/semana/15 meses, en onicomicosis de los pies afectando la matriz. Encontraron que la terbinafina por 12 semanas, asociada con la amorolfina semanal por 15 meses, era superior, con respuesta en el 72.3% de los casos.

Lecha<sup>26</sup> realizó un estudio abierto, aleatorio, en 105 pacientes con onicomicosis severa de las uñas de los pies (>80% y/o compromiso de la lúnula), comparando la respuesta al itraconazol, 200 mg/día por 6 ó 12 semanas, asociado con amorolfina en laca al 5% una vez por semana

por 24 semanas, con el itraconazol como monoterapia en la misma dosis por 12 semanas. Encontró una respuesta significativamente mayor con la terapia de combinación, tanto a las 12 como a las 24 semanas.

### ONICOMICOSIS POR MOHOS

Existen pocos estudios al respecto y hay 3 que son abiertos, con escaso número de pacientes, usando el itraconazol. El primero incluye 24 personas con *Scopulariopsis brevicaulis*, 4 con *Aspergillus ssp* y 2 con *Fusarium ssp*. En aquellos pacientes que tenían onicomicosis por *Scopulariopsis* hubo respuesta en 18 de 24, y en los 2 mohos restantes todos respondieron.<sup>20</sup>

De Doncker et al.<sup>27</sup> trataron 17 onicomicosis de los pies causada sólo por mohos y 19 infecciones mixtas (*Aspergillus*, *Fusarium*, *S. brevicaulis*, *Alternaria*) con itraconazol, 100-200 mg/día en forma continua de 6-20 semanas o en 2-4 pulsos, obteniendo respuesta clínica y micológica en 15/17 infecciones por un solo moho (88%). En las infecciones mixtas hubo respuesta clínica en 16/19 (84%) y micológica en 13/19 (68%).

Tosti et al.<sup>28</sup> evaluaron 1548 enfermedades de las uñas entre 1995-1998, de las cuales 431 (27.8%) fueron onicomicosis y 59 (13.6%) eran producidas por mohos (17 *S. brevicaulis*, 26 *Fusarium*, 9 *Acremonium*, 7 *Aspergillus*). Veintinueve pacientes fueron tratados con itraconazol en pulsos por 2-4 meses y a 6 pacientes con terbinafina, 250 mg/día por 2-4 meses. En 12 usaron cicloperoxolamina en laca al 8% y en 6 terbinafina tópica, previa avulsión con úrea al 40%, ambos por períodos que variaron de 8-12 meses. Se obtuvo curación en el grupo de terbinafina e itraconazol 42.8% de quienes tenían infección por *S. brevicaulis*, 20% *Acremonium* y 29.4% de *Fusarium*. Hubo respuesta en 11/16 tratados con cicloperoxolamina o terbinafina tópica más avulsión.

### PATRONES MORFOLÓGICOS DE RESPUESTA POBRE AL TRATAMIENTO Y ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR FALLAS Y RECURRENCIAS EN ONICOMICOSIS DE LOS PIES

Existen patrones morfológicos que han mostrado respuesta pobre a la terapia antimicótica en onicomicosis de los pies.<sup>29</sup> Éstos son:

## Desafíos terapéuticos en onicomicosis

- Cuando hay un crecimiento pobre de la uña, definido como <1.5-2 mm por mes.
- Onicólisis extensa >75% dificulta la llegada de la droga del lecho a la uña afectada.
- Uñas gruesas >2 mm.
- La presencia de espículas longitudinales.
- El dermatofitoma subungueal.
- La onicólisis lateral significativa
- El compromiso de la matriz o del lecho.

La inmunosupresión también ensombrece el pronóstico y empobrece la respuesta terapéutica (Cuadro 5). Para disminuir las fallas y recurrencias se ha propuesto la terapia combinada, bien sea oral o tópica, el tratamiento secuencial, la terapia oral prolongada, la avulsión química o quirúrgica o la terapia tópica, en cualquier asociación.<sup>30</sup>

### Cuadro 5 Factores predictores de respuesta pobre al tratamiento en onicomicosis

Crecimiento pobre de la uña (<2 mm x mes)  
Onicólisis extensa (>75%)  
Uñas gruesas (>2 mm)  
Espículas longitudinales  
Dermatofibroma subungueal  
Onicólisis lateral significativa  
Compromiso de la matriz  
Inmunosupresión

Cuando el cultivo sigue siendo persistentemente positivo después de 24 semanas de iniciado el tratamiento con terbinafina o itraconazol, se presentan 65% de fallas o recaídas. Se recomienda entonces otro ciclo de tratamiento, bien sea 4 semanas de terbinafina ó 1 extrapulso de itraconazol, 6-9 meses de iniciado el tratamiento. A esto se le ha llamado "booster therapy" o terapia de refuerzo.<sup>29,30</sup>

Para hablar de recaída, falla retardada o reinfección, deben haber transcurrido 18 meses del inicio del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Por las dificultades diagnósticas, y por la diversidad de agentes etiológicos con distinta sensibilidad a los agentes antifúngicos, cada uno con sus indicaciones y efectos secundarios, SIEMPRE debe haber comprobación micológica.

Para facilitar el tratamiento, es preferible remover la queratina infectada, bien sea por medios mecánicos, químicos o quirúrgicos.

Definitivamente las onicomicosis de las manos responden mejor al tratamiento antifúngico.

La griseofulvina y el ketoconazol no están indicados en onicomicosis.

El itraconazol tiene amplio espectro, la terapia en pulsos es tan efectiva como en forma continua, debe ser suministrado sobre los alimentos, requiere del medio ácido para absorberse y posee interacciones medicamentosas que deben ser tenidas en cuenta.

La terbinafina es una droga útil y segura, efectiva sólo para dermatofitos.

El fluconazol requiere tratamientos prolongados (promedio 9 meses), las tasas de curación no son superiores al 50%, el incremento de la dosis no aumenta la eficacia y no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación.

Con la terbinafina y el itraconazol se logran curaciones en 3/4 partes de las *tineas ungueum*.

La terbinafina, el itraconazol y el fluconazol son drogas seguras, pero ninguna está indicada en el embarazo.

Mientras más se avanza en el tratamiento de los dermatofitos, se aíslan más *Candidas* diferentes a *albicans* y mohos en las uñas. Estos agentes son difíciles de tratar y la remoción de la uña infectada es útil.

Los tratamientos tópicos en la cara son un recurso importante en onicomicosis causada por hongos resistentes o en pacientes difíciles, bien sea solos, cuando no hay mucho compromiso de la uña, o asociados con la avulsión o a la terapia oral.

La terapia combinada es un recurso que apenas comienza a ser explorado. Cuatro semanas de terapia continua con terbinafina, o un extrapulso de itraconazol, parecen ser útiles de 6-9 meses de iniciada la terapia, si no ha disminuido >50% de la uña afectada o no ha tenido >3 mm de crecimiento de uña sana.

**Desafíos terapéuticos en onicomicosis****SUMMARY**

Therapy of onychomycosis is a true challenge. Factors such as poor penetration of topical antifungals through, the slow growth of nails, especially toenails, the diversity of etiologic agents, the increase in non-dermatophyte fungi and increase of immunocompromised patients, influence this therapy. Fortunately, there are now new therapeutic modalities. Topical cyclopiroxolamina lacquer has been approved by the FDA, with specific indications in onycho-

mycosis. The combination therapy with amorolfine 5% is now in study, with good results.

Finally, there are drugs with recognized efficacy: continuous treatment with terbinafine and pulses of itraconazole. There is still controversy about the use and efficacy of intermittent therapy with fluconazole.

**Key words:** onychomycosis, therapy, terbinafine, itraconazole, fluconazole, cyclopiroxolamine, amorolfine.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Haneke E, Roseeuw. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 1999; 38: S7-12.
- Richardson M, Elewski B. Superficial fungal infections. Oxford; Health Press, 2000.
- Zaias N, Rebell G. Chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:S17-20.
- Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105:263-274.
- Roberts DT, Evans EGV. Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 138:189-190.
- Tosti A, Baran R, Piraccini BM, et al. Endonix onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytic fungi. *Acta Dermatol Vener* 1999; 79:52-53.
- Ellis DH, Marley JE, Watson AB, et al. Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology* 1997; 194: S40-42.
- Zuluaga A, Tabares A, Arango M, et al. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomicosis. *Rev ACD y CD* 2001; 9:593-599.
- Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic moldas: Clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:217-224.
- English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976; 94:697-701.
- Alam M, Scher RK. Current topics in nail surgery. *J Cutan Med Surg* 1999; 3:324-335.
- Cohen PR, Scher RK. Topical and surgical treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:S74-77.
- Niewerth M, Korting HC. The use of systemic antimycotics in dermatotherapy. *Eur J Dermatol* 2000; 10:155-160.
- Bohn M, Kraemer KTH. Dermatopharmacology of cicloperox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S57-69.
- Gupta A, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S70-80.
- Gupta A, Baran R. Cicloperox nail lacquer solution 8% in the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S96-102.
- Daniel CR. Tradicional management of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:S21-25.
- Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1999; 38:S1-6.
- Gupta AK, Scher R, De Doncker P. Current management of onychomycosis. *Dermatol clinic* 1997; 15:121-135.
- Del Rosso JQ, Gupta A. The use of intermittent itraconazole therapy for superficial mycotic infections: a review and update on the "one week" approach. *Int J Dermatol* 1999; 38:S28-39.
- Gupta AK, Scher RK, Rich P. Fluconazole for the treatment of onychomycosis: an Update. *Int J Dermatol* 1998; 37:815-820.

22. Ling MR, Swinger LJ, Taylor M, et al. Once-weekly fluconazole (450) for 4, 6 or 9 months of the treatment for distal subungueal onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:S95-102.
23. Havu V, Heikkila H, Kuokkanen K, et al. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2000; 142:97-102.
24. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:479-484.
25. Baran R, Feuilhade M, Datry A, et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142:1177-1183.
26. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145:S21-S26.
27. De Doncker PRG, Scher RK, Baran RI, et al. Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: A multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:173-177.
28. Tosti A, Piraccini B, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: Clinical features and response of treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:217-224.
29. Gupta A, Daniel CR. Onychomycosis: Strategies to reduce failure and recurrence. *Cutis* 1998; 62:189.
30. Gupta A, Konnikov N, Lynde CW, et al. Onychomycosis: predisposed populations and some predictors of suboptimal response to oral antifungal agents. *Eur J D* 1999; 9:633-638.