

Uso de fluconazol intramatricial en pacientes con onicomicosis de manos: una opción terapéutica novedosa

CAROLINA MARTÍNEZ RIVERO¹, ELSY CAVALLERA CANI²

Resumen:

Introducción: La onicomicosis es una infección común que afecta las uñas y es producida por diversos tipos de hongos. Se han descrito múltiples esquemas de tratamientos sistémicos y tópicos, sin embargo, el porcentaje de éxito terapéutico es variable, obteniendo buenas respuestas en algunos casos y, en otros, poca respuesta e incluso recidivas. El uso intramatricial de fluconazol es una técnica novedosa que parece prometedora y se propone como mecanismo terapéutico por su mayor biodisponibilidad en el tejido infectado. **Objetivo:** Evaluar la respuesta de fluconazol intramatricial, en el pliegue ungueal proximal, en pacientes con onicomicosis en manos. **Metodología:** Estudio cuasi-experimental, descriptivo, de corte transversal, de pacientes provenientes de la consulta de Micología del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina con diagnóstico de onicomicosis, a través de la clínica, examen directo y cultivo micológico, sin cumplimiento de tratamiento sistémico o tópico un mes previo, a quienes se les aplicó fluconazol intramatricial en uñas afectadas, de forma semanal, con observación de respuesta clínica y registro fotográfico en cada visita. **Resultados:** Del total de las 29 onicomicosis diagnosticadas, 11 uñas (38%) presentaron una respuesta excelente y en 8 (27%) se evidenció buena respuesta, mientras que 4 (14%) obtuvieron una respuesta regular y 6 uñas afectadas (21%) no respondieron al tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentaron dolor tolerable al momento de la inyección, sin reporte de reacciones adversas sistémicas. **Conclusión:** La terapia intramatricial con fluconazol, ha demostrado ser una alternativa terapéutica efectiva y tolerable para los pacientes con onicomicosis.

Palabras clave: Onicomicosis, tratamiento intramatricial, fluconazol, estudio experimental, tratamiento novedoso.

Use of intra-matrix fluconazole in patients with onychomycosis of the hands: an innovative therapeutic option

Summary.

Introduction: Onychomycosis is a common infection that affects the nails and it is caused by various types of fungi. Multiple schemes of systemic and topical treatments have been described; however, the percentage of therapeutic success is variable, obtaining optimal responses in some

1. Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Hospital Vargas de Caracas.

2. Adjunto del Servicio de Dermatología. Consulta de Micología. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Hospital Vargas de Caracas.

Autor para Correspondencia:
Carolina Martínez,
e-mail:
carolinamartinez86@hotmail.com

cases and, in others, poor therapeutic response and even recurrences. Intra-matrix use of fluconazole is an innovative technique that seems promising and is proposed as a therapeutic mechanism because of its greater bioavailability in infected tissue.

Objective: To evaluate the response of intra-matrix fluconazole, in the proximal nail fold, in patients with onychomycosis of the hands. **Methodology:** cuasi-experimental, prospective and cross-sectional study of patients from the Mycology Section of the Dermatology Service of the Instituto de Biomedicina with diagnosis of onychomycosis through the clinic, direct examination and mycological culture, without prior systemic or topical treatment in the last one month, who were applied intra-matrix fluconazole on the affected nails, on a weekly basis, with clinical response observation and photographic record at each visit. **Results:** Of the total of 29 onychomycosis diagnosed, 11 nails (38%) presented an excellent response, and 8 (27%) showed a good response, while 4 (14%) obtained a regular response, and 6 affected nails (21%) did not respond to the treatment. The majority of patients experienced discomfort at the time of injection, without reporting systemic adverse reactions. **Conclusion:** Intra-matrix therapy with fluconazole has proven to be an effective and tolerable therapeutic alternative for patients with onychomycosis.

Key words: Onychomycosis, intra-matrix treatment, fluconazole, experimental study, innovative therapeutic.

Introducción

Las enfermedades fúngicas superficiales que afectan la piel y sus faneras son motivos frecuentes de consultas en los servicios de Dermatología. La onicomiosis es una infección común, con tendencia a la cronicidad y frecuentemente recurrente, que afecta las uñas de los pies y las manos producida por hongos y se caracteriza por su decoloración, engrosamiento, onicolisis y deformidad; ocurre con mayor prevalencia en los adultos mayores¹. Los hongos agentes productores de onicomiosis pueden agruparse en tres grandes grupos: dermatofitos, levaduras y mohos filamentosos. Evidentemente, los del primer grupo son sin lugar a dudas, los agentes etiológicos principales a nivel ungueal; le siguen en frecuencia las levaduras, que, si bien se aíslan usualmente en uñas de las manos, su papel en los pies sigue siendo controversial y más aún, el tercer agente etiológico (mohos) como causante de onicomiosis, en donde el significado patológico permanece todavía incierto y algunos lo consideran oportunistas^{2,4}.

Se presenta en ambos sexos, pero predomina en el masculino en relación 2:1. La prevalencia mundial varía según el grupo etario o la población en estudio, así como del área geográfica y la metodología empleada para recolectar la información, y oscila entre 2-15% en la población adulta².

Es importante tratar la onicomiosis ya que es una infección que no se resuelve espontáneamente y puede reducir sustancialmente la calidad de vida de los pacientes⁵. Además, si no se trata, la

infección puede empeorar y propagarse a otras uñas o a la piel circundante. Esto ocurre especialmente en pacientes inmunocomprometidos y diabéticos donde la infección puede causar complicaciones mayores, y por lo tanto se dificulta su resolución^{6,7}.

En diferentes publicaciones se ha demostrado que cuando se comparan pacientes con onicomiosis y su grupo control, existe una diferencia estadísticamente significativa respecto al dolor local, la salud mental, las interacciones sociales, la percepción de la apariencia física y sus limitaciones funcionales⁸.

Clínicamente los cuadros por dermatofitos y por hongos mohos son similares, producen onicolisis, paquioniquia, pulverización distal, xantoniquia y otros cambios de coloración de la lámina ungueal. Los casos por levaduras son diferentes pues se presentan, como en el caso de las onicomiosis por *Candida*, con infección inicial alrededor de las uñas de las manos produciendo paroniquia o perionixis (inflamación periungueal), siempre acompañada de dolor^{9,10}.

La remoción ungueal y la administración oral de antifúngicos son opciones efectivas para el tratamiento de la onicomiosis. Sin embargo, por su alto costo, así como la toxicidad y las interacciones medicamentosas asociadas con el tratamiento farmacológico oral^{6,11,12}, se recomienda la aplicación directa de un agente terapéutico en la placa ungueal, convirtiéndose actualmente en el enfoque más popular entre los clínicos.

Una de las razones por las que se sabe tan poco acerca de la uña con infección micótica es que no existe un modelo animal pre-clínico adecuado que pueda usarse para validar nuevas formulaciones antes de su uso en pacientes. Esto ha llevado a que la mayoría del desarrollo de la formulación y la caracterización de las uñas se realicen in vitro o ex vivo utilizando uñas humanas sanas^{13,14}.

De esta manera, existen una serie de tratamientos tópicos para la onicomiosis y la aplicación local de estos productos no produce los riesgos de efectos secundarios graves (como la hepatotoxicidad) asociados con los antimicóticos sistémicos y son menos dolorosos que la extracción total o parcial de las uñas. Sin embargo, todos los productos tópicos, usualmente, requieren una repetición de la aplicación durante periodos largos de tratamiento, dependiendo de la extensión y el compromiso de la infección ungueal¹⁵. Un enfoque para reducir potencialmente el tiempo de tratamiento es mejorar la penetración del medicamento a través de la placa ungueal.

En este trabajo, se utiliza la terapia intramatricial a base de fluconazol como tratamiento de onicomiosis en manos, en vista de las limitaciones actuales en nuestro país en cuanto a cumplimiento y adherencia al tratamiento sistémico, siendo la meta de esta investigación el evaluar la eficacia de esta opción terapéutica novedosa brindada en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas.

MATERIALES Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio:** Cuasi-experimental, descriptivo, de corte transversal. Se evaluó de forma subjetiva y descriptiva mediante un instrumento de recolección de datos tipo ficha y se interpretó el significado de lo descrito mediante parámetros establecidos.
- **Población y muestra:** Pacientes que acudieron a la consulta externa de Micología del servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, en el período comprendido entre junio 2019 – septiembre 2019, donde se realizó un estudio cuasi-experimental con asignación no aleatorizada.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico clínico de onicomiosis de manos, confirmado todos por examen directo y/o cultivo micológico, que aceptaron participar en este ensayo, bajo consentimiento informado, que

acudieron a la consulta de Micología del Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”.

- **Criterios de exclusión:** Embarazadas y pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico tanto tópico como sistémico al menos 1 mes antes de iniciar el protocolo de fluconazol.
- **Procedimiento:** Se elaboró el consentimiento informado el cual fue llenado y firmado por cada paciente que participó en este ensayo con diagnóstico de onicomiosis en manos. Se realizó raspado de todas las uñas afectadas para examen microscópico directo con Clorazol Black-E, siendo todos positivos para hifas y/o blastoconidias y se realizó cultivo micológico sólo a algunos pacientes en vista de que no siempre se contó en la Institución con los materiales necesarios para llevarlo a cabo. Se realizó registro fotográfico de las uñas de los pacientes antes del inicio del tratamiento y en cada visita; y la eficacia del tratamiento se juzgó, de forma subjetiva por los evaluadores, por la respuesta clínica y registro fotográfico evidenciado en cada consulta (tabla 1A, 1B). De esta forma, las respuestas se clasificaban en:
 - **Excelente:** Si presentaba mejoría clínica de la uña en un 80-100%.
 - **Buena:** Si la mejoría era del 50-79%.
 - **Regular:** Mejoría clínica del 49-10%.
 - **Sin respuesta:** No hubo cambios respecto a la foto inicial o hubo cambios mínimos menores al 10%.

Los pacientes asistieron a la consulta semanalmente (hasta un máximo de 12 visitas) para cumplir el tratamiento antimicótico intramatricial y para ello se utilizaron jeringas de insulina de 1 ml (100 UI), inyectando 0,1 ml de fluconazol (presentación solución inyectable 2 mg/ml, disponible y suministrado por la farmacia del Hospital Vargas) en la parte media del pliegue ungueal proximal (matriz ungueal) de las uñas afectadas (Figura 1) de las manos a intervalos semanales. Se empleó el programa computarizado Excel®, para almacenamiento de los datos, así como la realización de gráficos y cuadros comparativos para evaluar los resultados.

- **Procesamiento estadístico:** Las características de cada muestra se describieron mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para probar el principio de comparabilidad de las características basales, se expresaron los resultados en números totales con su respectivo porcentaje.

- **Aspectos éticos:** Se realizaron en base a lo establecido por la declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial y el Código de Deontología Médica de la Federación Médica de Venezuela. De igual modo, se presentó dicha investigación al Comité Académico del Post-grado de Dermatología y Sifilografía del Hospital Vargas, así como al comité de Bioética del Departamento de Docencia e Investigación del Instituto de Biomedicina.



Figura 1- Inyección intramatricial de fluconazol

RESULTADOS

Características demográficas, número y presentación clínica de las onicomicosis de manos.

Se aplicó 0,1 ml de fluconazol intramatricial en onicomicosis de las manos diagnosticada en 16 pacientes, 12 del sexo femenino y 4 del sexo masculino, en edades comprendidas entre 42 y 73 años. La tabla 1 muestra la data demográfica, número y presentación clínica de las onicomicosis. En cuanto al número de afectación ungueal, se pudo evidenciar que predominó la afectación de dos o más uñas y la clínica más frecuente fue onicodistrofia con perionixis.

Agente causal más frecuente de onicomicosis de manos

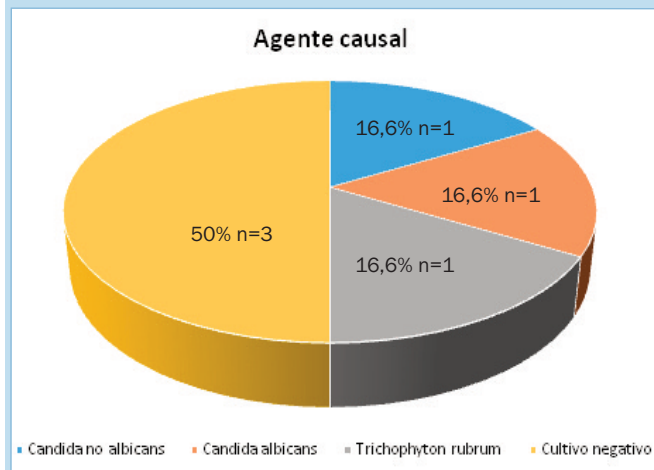
De 16 pacientes, sólo a 6 se les pudo realizar cultivo micológico en vista de que, en la Institución, no se contó con los materiales necesarios para llevarlo a cabo con cada paciente. De éstos, tanto la *Candida no albicans*, como la *Candida albicans* y el *T. rubrum* se tipificaron en un paciente cada uno (16,6%). Por otra parte, 3 casos resultaron negativos en cultivos (gráfico 1).

Tabla 1. Características clínico-demográficas, número, localización y presentación clínica de las onicomicosis de manos

Características	Grupo de estudio	Porcentaje (%)
Total [n (%)]	16	(100%)
Mujer [n (%)]	12	(75%)
Hombres [n (%)]	4	(25%)
Edad (años)	42-73	
Edad promedio (años)		
Mujer	58	
Hombres	66	
Onicomicosis en manos (n)	29	(100%)
Número de afectación ungueal		(67%)
1 afectación ungueal	8	
2 o más afectaciones ungueales	21	
Presentación clínica (n)		
Onicodistrofia con perionixis	12	
OSD	6	
OSP	1	
Opacidad placa ungueal	5	
Leuconiquia	4	
Coloración oscura	2	
Otros	0	

OSD: Onicosis subungueal distal
OSP: Onicosis subungueal proximal

Gráfico 1. Agentes causales de onicomicosis de manos



Respuesta al fluconazol

De las 29 onicomicosis de manos diagnosticadas, 11 uñas (38%) presentaron una respuesta excelente y 8 (27%) reportaron buena respuesta (Figuras 2A-2B, 3A-3B), mientras que 4 (14%) obtuvieron una respuesta regular y 6 (21%) no respondieron al tratamiento. (tabla 2).

Tabla 2. Respuesta clínica al fluconazol

Respuesta Onicomicosis de manos	[n (%)]
Excelente	11 (38%)
Buena	8 (27%)
Regular	4 (14%)
Sin respuesta	6 (21%)
Total	29 (100%)



Figura 2A,2B,3A y 3B.- Respuesta al fluconazol antes y después en dos pacientes

Número de inyecciones y respuesta al tratamiento

En la tabla 3 se observa que las onicomicosis con excelente respuesta al fluconazol intramatricial, ameritaron en promedio 7 inyecciones semanales. En contraste, las onicomicosis que no obtuvieron respuesta recibieron menos número de inyecciones en vista de que estos pacientes decidieron retirarse del estudio (dos pacientes) entre la primera y segunda inyección, sin evidenciar mejoría clínica.

Tabla 3. Número de inyecciones y respuesta al tratamiento

Respuesta Onicomicosis en manos	[n (%)]	Número de inyecciones (promedio)
Excelente	11 (38%)	7,3
Buena	8 (27%)	6,6
Regular	4 (14%)	4,3
Sin respuesta	6 (21%)	1,5
Total	29 (100%)	

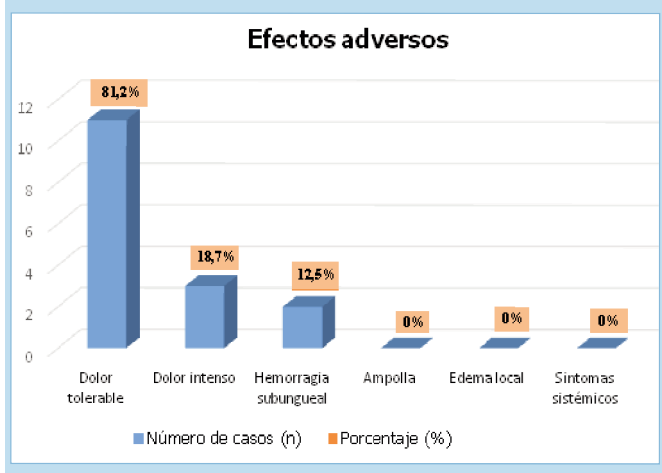
Efectos adversos

Todos los pacientes refirieron dolor al momento de la inyección. Trece (13) pacientes experimentaron dolor tolerable, de los cuales dos (02) presentaron hemorragia subungueal proximal posterior a la inyección (Figura 4), mientras que tres (03) pacientes refirieron dolor intenso y de éstos, dos (02) deciden salirse del protocolo de estudio. Ningún paciente presentó síntomas sistémicos (cefalea, náuseas o dolor gastrointestinal) durante el tratamiento. Grafico 2



Figura 4.- Hemorragia subungueal posterior a la inyección

Gráfico 2
Efectos adversos asociados a la inyección intramatrial de fluconazol



DISCUSIÓN

En Venezuela, el porcentaje de la casuística de micosis superficiales fue de 60,5%, durante un período de revisión de 26 años, lo que pudiera ser considerado un problema de salud pública por su alta morbilidad¹⁶, más aún, por no calificar como una enfermedad de denuncia obligatoria, siendo difícil estimar con precisión la magnitud del problema. En un estudio nacional más reciente, la casuística de micosis superficiales representó el 80%, siendo la infección ungueal la más frecuente (66,8%)¹⁷.

A nivel mundial, las onicomicosis representan cerca del 30% de las infecciones superficiales por hongos y es la enfermedad más común de la unidad ungueal, constituyendo el 50% de todas las onicopatías¹⁸. Es bien conocido que las onicomicosis son más frecuentes en las uñas de los pies¹⁸, sin embargo, en vista de que la tasa de crecimiento es mucho más lenta, se decidió trabajar solo con uñas de manos.

A diferencia de las infecciones por hongos en otros sitios del cuerpo, la onicomicosis es particularmente difícil de erradicar con el tratamiento farmacológico sistémico, tópico e incluso terapia combinada, siendo el objetivo terapéutico la eliminación del organismo fúngico infectante y restaurar la uña a su estado normal a medida que crece¹⁹.

El fluconazol ha demostrado tener buena actividad contra los hongos, inhibiendo la síntesis de ergosterol mediante la interacción

con desmetilasa 14- α , una enzima del citocromo P450 que se necesita para convertir el lanosterol a ergosterol, lo que provoca fugas del contenido celular y por ende, inhibe su proliferación^{19,20}. Además es conocido que el fluconazol tiene una alta biodisponibilidad (> 90%) en el organismo y que, la mayoría de la dosis ingerida circula en forma libre, por lo que, en el tratamiento sistémico de onicomicosis, está asociado a diversas reacciones adversas como cefalea, náuseas y malestar gastrointestinal, así como a interacciones medicamentosas²⁰.

Entre las modalidades de tratamiento, la terapia antimicótica tópica carece de potencia, debido a la alta resistencia que ofrece la placa de la uña. Por lo tanto, los medicamentos administrados tópicamente rara vez llegan al sitio infectado para mantener los niveles terapéuticos del medicamento²¹. En la terapia sistémica, a pesar de que se administran dosis orales altas, los niveles mínimos efectivos del fármaco requeridos en el sitio de acción son bajos. Por consiguiente, el fracaso del tratamiento y las recaídas son bastante comunes en la terapia antimicótica tanto sistémica como tópica, debido a la baja biodisponibilidad del fármaco en los tejidos infectados²⁰⁻²².

En el presente trabajo, se evaluaron 16 pacientes con onicomicosis en manos, 12 del sexo femenino y 4 del sexo masculino, en edades comprendidas entre 42 y 73 años, con predominio de la afectación ungueal en mujeres. Resultados similares fueron presentado por Saúl y Col²³, en su estudio realizado en el estado Falcón, donde predominó el sexo femenino con onicomicosis, pudiendo explicarse este hallazgo debido a una mayor exposición a la humedad en labores diarias del hogar o por el hecho de que, generalmente, son las mujeres las que presentan mayor preocupación por el aspecto de las uñas, motivo por el cual asisten a la consulta dermatológica²³.

En cuanto a la presentación clínica de la afectación ungueal, se evidenció con mayor frecuencia onicodistrofia con perionixis, seguido de onicolisis subungueal distal, hallazgos similares a los descritos por Angulo y col en su estudio realizado en el Instituto de Biomedicina¹⁸.

Con respecto al agente patógeno, se realizó cultivo sólo a 6 pacientes por limitaciones institucionales. Se encontró sólo un caso de *Candida albicans*, un caso de *Candida no albicans* y uno de *T. rubrum*, representando 16,6% cada uno. Tres casos resultaron negativos en cultivos, posiblemente por contaminación o técnicas del raspado ungueal. En el estudio

realizado por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", se reportó que en las uñas de las manos predominaron las levaduras con 58,3% como causantes de onicomycosis¹⁷. Estos hallazgos difieren con el reportado por Moreno y Col, donde el agente fúngico aislado con mayor frecuencia de uñas de las manos fueron hongos filamentosos no dermatofitos²⁴, al igual que los resultados presentados en el estudio de Lemus y Col²⁵.

En Venezuela se han realizado múltiples investigaciones sobre onicomycosis relacionado al agente causal, factores de riesgo y genero más propenso a desarrollar la infección ungueal. Sin embargo, no existe ningún estudio que evalúe la eficacia del fluconazol administrado de forma intralesional en pacientes con onicomycosis.

Se considera punto a favor del efecto farmacológico intralesional el hecho de que, en este estudio, la mayoría de las onicomycosis de manos (65%) presentaron respuesta tanto excelente como buena al fluconazol, representada por el 38% y 27% respectivamente. De esta manera, se puede confirmar que la aplicación intramatrix de este fármaco ofrece una opción y un beneficio terapéutico en onicomycosis de las manos.

Gupta y Studholme reportaron en su trabajo, que la medición de la eficacia en la terapia de las onicomycosis se podría basar en la curación clínica, ya que las pruebas micológicas pueden no ser factibles o muchos cultivos pueden resultar negativos²⁶. En el presente trabajo, presentamos dificultades al realizar los cultivos micológicos, sin embargo, creemos que es necesario la realización de cultivos previo y posterior a la terapia para demostrar la curación completa.

La administración intralesional de productos terapéuticos se ha evaluado ampliamente como un modo potencial y novedoso de tratamiento en diversas enfermedades. Se ha demostrado que esta modalidad terapéutica en el aparato ungueal ayuda a mantener niveles efectivos del producto durante un tiempo prolongado^{27,28}. A pesar de que existen múltiples esquemas de tratamiento para onicomycosis y recientemente fue publicado un compendio sobre terapias intralesionales en patologías ungueales^{29,30}, hasta la fecha, solo existe un estudio publicado sobre el uso de un agente antifúngico intralesional en onicomycosis, llevado a cabo con fluconazol. En este estudio realizado por El-Komy MH³¹, se aplicó 0.1 ml de infusión de fluconazol (2mg/ml) en el pliegue ungueal proximal a 8 pacientes con onicomycosis a intervalos semanales y se evidenció que la mayoría presentó curación completa y mejoría

clínica, sólo dos no mejoraron y uno decidió retirarse de la investigación, resultados similares a los observados en nuestro estudio.

Se ha descrito que la desventaja principal de la inyección intralesional de la uña es el dolor experimentado en el sitio de la inyección³⁰. En nuestro estudio, el dolor tolerable fue el principal efecto adverso experimentado por la mayoría de los pacientes, quienes decidieron continuar con el programa terapéutico en vista de la mejoría evidenciada en cada visita. Además, es importante mencionar que ningún paciente experimentó reacciones adversas sistémicas descritas anteriormente en aquellos casos que reciben terapia oral.

La principal limitante del presente estudio fue el tamaño de la muestra, sin embargo, se logró evaluar el significado clínico evidenciado por la mejoría clínica de la onicomycosis con esta terapia. Otra limitante importante fue que no hubo seguimiento prolongado en el tiempo postratamiento, por lo cual no puede evaluarse la presencia o no de recidivas. De tal forma, se sugiere que, en estudios futuros, se amplíe el tiempo de seguimiento y el número de pacientes.

CONCLUSIONES

La terapia intramatrix con fluconazol, podría ser un tratamiento efectivo para la onicomycosis de las manos, evitando los efectos adversos producidos por el tratamiento sistémico.

Se recomienda emplear esta técnica en personas que presenten afección de pocas uñas, así como asociar anestesia tópica previo al procedimiento, en vista del dolor experimentado al momento de la inyección. Se recomienda además en uñas de manos, en vista de que la tasa de crecimiento es mucho más rápida, lo que disminuiría el número de sesiones aplicadas. Sin embargo, es importante recalcar la necesidad de llevar a cabo estudios a futuros para evaluar el porcentaje de recidivas y si se presenta alguna alteración en la matriz ungueal.

Posiblemente, esta modalidad de tratamiento disminuya las recidivas de onicomycosis ya que se establece un depósito de fluconazol directamente en la matriz ungueal, evitando cualquier barrera fisiológica que limite el logro de niveles efectivos del fármaco en el sitio de acción.

Es necesario la realización de nuevas investigaciones en el campo del tratamiento de onicomicosis con terapia intralesional. La opción propuesta en este estudio, contribuye a reunir data e iniciar nuevas modalidades terapéuticas, siendo el primer estudio venezolano que reporta la respuesta del uso de fluconazol intramatricial para el tratamiento de esta patología, considerada un reto terapéutico para el dermatólogo ●

Referencias

1. Lipner SR, Scher RK. Prognostic Factors in Onychomycosis Treatment. *J Infect Dis Ther.* 2015; 3:1–6.
2. Cavallera E, Asbati M. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos. *Dermatol Venez.* 2006; 44:4–10.
3. Ramírez L, Gómez A, Vega D, et al. Onicomicosis por mohos no dermatofitos. Una revisión. *Dermatol CMQ.* 2017; 15:184–194.
4. Martínez EO, Arroyo S, Tejada D, et al. Onychomycosis due to opportunistic molds. *An Bras Dermatol.* 2015; 90:334–337.
5. Lipner SR, Scher RK. Long-standing Onychodystrophy in a Young Woman. *JAMA.* 2016; 8:1915–1916.
6. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, et al. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2016; 102:178–184.
7. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG. Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2019; 58:1118–1129.
8. Cobos D, Fierro L, Arellano I, et al. La onicomicosis y su influencia en la calidad de vida. *Dermatología CMQ* 2016; 14:318–327.
9. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:1219–1227.
10. Erös N, Károlyi Z. Onychomycosis and its impact on quality of life. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002; 49:347–349.
11. Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, et al. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am. J. Med. Sci.* 2003; 325:292–295.
12. Chambers WM, Millar A, Jain S, et al. Terbinafine-induced hepatic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13:1115–1118.
13. Chouhan P, Saini TR. Hydration of nail plate: a novel screening model for transungual drug permeation enhancers. *Int J Pharm.* 2012; 436:179–182.
14. Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail plate in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2007; 32:254–260.
15. Feldstein S, Totri C, Friedlander SF. Antifungal therapy for onychomycosis in children. *Clin Dermatol.* 2015; 33:333–339.
16. Martínez D, Hernández R, Alvarado P, et al. La micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30:39–46.
17. Capote AM, Ferrara G, Panizo MM, et al. Micosis superficiales: casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela (2001-2014). *Invest Clin.* 2016; 57: 47–58.
18. Angulo AG, Bravo N, Falco A, et al. Onicomicosis por *Candida* spp. Experiencia de 5 años en el Departamento de Micología del Instituto de Biomedicina. *Dermatol Venez.* 2010; 3:89–94.
19. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80:853–867.
20. Elewski BE. Onychomycosis. Pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11:415–29.
21. Gupta AK, Scher RK, De Doncker P. Current management of onychomycosis. An overview. *Dermatol Clin.* 1997; 15:121–135.
22. Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1998; 138:189–190.
23. Saúl Y, Humbría L, Hernández R. Distribución de especies y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. causantes de micosis superficiales. Coro, estado Falcón, Venezuela. *Invest Clin.* 2015; 3:276–283.
24. Moreno X, Martínez G, Macero C. Onicomicosis: casuística en el Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta. Caracas-Venezuela (2012-2016). *Dermatol Venez.* 2016; 1:25–30.
25. Lemus D, Maniscalchi MT, Villarroel O, et al. Micosis superficiales en pacientes del estado Anzoátegui, Venezuela, periodo 2002-2012. *Invest Clin.* 2014; 4:311–320.
26. Gupta AK, Studholme C. How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: Patient, physician, and regulatory perspectives. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27:498–504.
27. 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; 19:21–29.
28. Manda P, Sammeta S, Repka M, Murthy S. Iontophoresis across the proximal nail fold to target drugs to the nail matrix. *J Pharm Sci.* 2012; 101:2392–2397.
29. Christenson J, Peterson G, Naunton M, et al. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. *J Fungi (Basel).* 2018; 4:87–97.
30. Grover C, Bansal S. A Compendium of Intralesional Therapies in Nail Disorders. *Indian Dermatol Online J.* 2018; 9:373–382.
31. El-Komy MH. Nailfold fluconazole fluid injection for fingernail onychomycosis. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:465–467.