Respuesta clínica a las distintas modalidades terapéuticas antifúngicas en pacientes hospitalizados con onicomicosis*

José Manuel Ríos Yuil, Manuel Ríos Castro.

Dermatólogos. Caja de Seguro Social de Panamá. jmriosyuil@hotmail.com

* Trabajo ganador en las XLVII Jornadas Médicas Nacionales de la Caja de Seguro Social de Panamá, 2010.

Resumen:

ANTECEDENTES: La onicomicosis (OMC) es la invasión del complejo ungueal por hongos. Su tratamiento no es fácil debido a las diferentes susceptibilidades de los hongos a los antifúngicos.

OBJETIVO: analizar si existe diferencia en la respuesta clínica a las distintas modalidades terapéuticas de OMC disponibles para los dermatólogos en pacientes hospitalizados en el C.H.Dr.A.A.M. (Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid). MATERIALES Y MÉTODOS: estudio analítico, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, abierto con una muestra representativa de 202 pacientes hospitalizados con lesiones clínicas de OMC. Se realizaron cultivos por hongos y se excluyeron los pacientes con cultivos negativos. Los pacientes restantes fueron divididos en 4 grupos de tratamiento (tópico tradicional, tópico modificado, sistémico y combinado) y fueron seguidos por un año. Cada tres meses se determinó la velocidad de crecimiento de la uña libre de enfermedad (VC). Se hizo el análisis de "intención de tratar" (IT) y "según el protocolo" (SP). Se usó ANOVA y Kruskal-Wallis para determinar significancia. RESULTADOS: sólo 28 pacientes regresaron a la cita de los 3 meses para obtener la primera medición de VC. Según el análisis de IT, la mayor VC (7.67 ± 3.51 mm/año) se obtuvo en el grupo de tratamiento sistémico (fluconazol oral exclusivamente) y esta VC fue significativamente mayor que las de los tratamientos tópicos tradicional ($p<0,01$) y modificado ($p<0,05$). El análisis SP no reveló diferencias estadísticamente significativas. CONCLUSIONES: las terapias sistémicas y combinadas con fluconazol son más efectivas que las terapias tópica tradicional (clotrimazol 1%) y tópica modificada (clotrimazol 1% con itraconazol 0.2%) para el tratamiento de la OMC.

Palabras clave: onicomicosis, terapia, fluconazol, clotrimazol.

Abstract:

BACKGROUND: Onychomycosis (OMC) is the invasion of the nail complex by fungi. Its treatment isn't easy because of different susceptibilities of fungi to the treatment. OBJECTIVE: to analyze if there is a difference between the clinical responses to the different therapeutic modalities available to dermatologists for the treatment of OMC in hospitalized patients at C.H.Dr.A.A.M. (Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid). MATERIALS AND METHODS: analytic, prospective, longitudinal, randomized and open study with a representative sample of 202 hospitalized patients with lesions clinically suggestive of OMC. Culture for fungi was performed and patients with negative cultures were excluded. The remaining patients were randomized into four treatment groups (traditional topical, modified topical, systemic and combined) and were followed for a year. The growth velocity of the nail free of disease (VC) was determined every three months. The analysis was carried out with the intention to treat (IT) and the as protocol (SP) methodologies. ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used to determine significance. RESULTS: only 28 patients returned to the three month appointment to obtain the first measure of VC. According to the IT analysis, the highest VC (7.67 ± 3.51 mm/year) was obtained in the group of patients receiving systemic treatment (fluconazole exclusively) and it was significantly higher than the VC of the traditional topical ($p<0.01$) and the modified topical ($p<0.05$) treatment groups. The SP analysis wasn't statistically significant. CONCLUSION: systemic and combined therapies with fluconazole are more effective than traditional topical (clotrimazole 1%) and modified topical therapy (clotrimazole 1% plus itraconazole 0.2%) for the treatment of OMC.

Key words: onychomycosis, therapy, fluconazole, clotrimazole.

Introducción

OMC es el término utilizado para designar la infección de la uña causada por cualquier tipo de hongos: dermatofitos, no dermatofitos y levaduras.[1-2] La prevalencia de OMC a nivel mundial oscila entre 2.1% -9.1%.[3] Los factores de riesgo para el desarrollo de OMC incluyen presencia de inmunocompromiso (quimioterapia en el cáncer, inmunosupresión medicamentosa, trasplantados, desnutridos, atópicos y ancianos), presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal en hemodiálisis, las tiñas, entre otras), clase social, ocupación, clima, ambiente donde se reside, cambios en los estilos de vida (uso de zapatos oclusivos de material sintético y el uso de baños comunes), malos hábitos higiénicos.[4-10]

Los dermatofitos son los hongos que más frecuentemente causan OMC a nivel mundial (alrededor del 90% de las OMC de los pies y 50% de las OMC de las manos).[4] El *Trichophyton rubrum* es el dermatofito más comúnmente aislado como agente causal de OMC.[7,11] Las levaduras siguen en frecuencia a los dermatofitos como agentes causales de OMC siendo responsables de entre un 5% y un 17% de las OMC; sin embargo en otros estudios se han aislado con más frecuencia que los dermatofitos.[3,12-13] La levadura que más frecuentemente ha sido aislada es la *Candida albicans*; pero en España se observa con alta frecuencia la *C.parapsilosis*.[14] También se han aislado levaduras del género *Trichosporon* y *Malassezia*.[3,15] Los mohos no dermatofitos causan usualmente entre un 1.5-6% de las OMC.[4] Los principales géneros asociados son *Fusarium, Aspergillus, Scopulariopsis y Scytalidium*.[18,16,17]

La OMC es un problema importante de salud pública porque, especialmente en inmunodeficientes, puede causar infecciones diseminadas e inclusive fatales.[5]Las alteraciones estéticas y el miedo al contagio a otras personas pueden provocar una alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes.[6,18] Las principales formas clínicas de OMC son la OMC subungueal distal y lateral (OSDL), OMC blanca superficial (OBS), OMC proximal subungueal (OPS), OMC candidiásica y OMC distrófica total (OT).[3-4, 6, 19]

El diagnóstico correcto de la OMC involucra la conjugación de tres aspectos primordiales: clínico, epidemiológico y micológico. El diagnóstico etiológico de OMC puede hacerse mediante el examen micológico (examen directo y cultivo), el estudio histopatológico o las técnicas de biología molecular.[20-25]

El tratamiento de la onicomicosis no es sencillo.[26] Se han logrado importantes avances en la terapia tópica (imidazoles, alilaminas, polienos, derivados de la morolfina y derivados de la piridona) y sistémica (triazoles, alilaminas). La terapia quirúrgica debe ser siempre la última opción. La terapia tópica generalmente es recomendada en pacientes con afección de menos de 3 uñas, cuando la duración de la enfermedad es corta y cuando la enfermedad se limita a afectar la parte distal de la uña.[27-28] Para infecciones más severas o que comprometen más uñas se recomienda la terapia sistémica con mejores resultados. A pesar de esto, la terapia (principalmente la sistémica) no está exenta de efectos adversos serios y su costo es elevado.[27]

Se considera que el antifúngico de primera línea para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos es la terbinafina; mientras que el fluconazol es el tratamiento de primera línea para el tratamiento de las infecciones por *Candida sp*. El itraconazol es la segunda mejor opción para el tratamiento de la infección por dermatofitos y también es útil en las infecciones por levaduras y por mohos no dermatofitos. A pesar de que el fluconazol ha mostrado eficacia para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos, no es el tratamiento de primera ni el de segunda línea.[28] Las altas tasas de curación obtenidas en la OMC por dermatofitos y el buen perfil de seguridad de la terbinafina, la hacen ser el antifúngico de elección para el tratamiento de la OMC por dermatofitos.[29-31] La superioridad o no de la terapia de combinación de antifúngicos sistémicos con antifúngicos tópicos es un tema controversial.[3]

Como ya hemos mencionado, la incidencia de OMC a nivel mundial está aumentando y el tratamiento de ésta enfermedad no es fácil debido a las diferencias en la sensibilidad a los antifúngicos. El dermatólogo de la Caja de Seguro Social de Panamá sólo cuenta con el fluconazol en cápsulas y el clotrimazol líquido al 1% para el tratamiento de la OMC. El itraconazol forma parte del cuadro básico pero está restringido a otras especialidades. No se dispone de alilaminas o de otras alternativas tópicas. Además, no se han realizado estudios científicos sobre la respuesta clínica de la OMC a las terapias tópicas (tópicas tradicionales, tópicas modificadas con medicamentos sistémicos) y a las terapias sistémicas en los pacientes internados en nuestro hospital. Por estas razones, el objetivo de esta investigación es analizar si existe diferencia en la respuesta clínica a las distintas modalidades terapéuticas de la OMC disponibles para los dermatólogos en los pacientes hospitalizados en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (C.H.Dr.A.A.M.) en el 2009.

La información que se obtuvo en éste estudio será una herramienta para que el Servicio de Dermatología y el Departamento de Farmacia puedan planificar y gestionar mejor los recursos que necesitan para manejar la OMC. Además, le permitirá al Servicio de Dermatología justificar con pruebas científicas la necesidad o no de incluir medicamentos antifúngicos adicionales en el cuadro básico o, por otra parte, demostrarle a los dermatólogos la utilidad de determinadas modalidades terapéuticas.

Materiales y Métodos

Se hizo un estudio analítico, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, abierto. El universo estaba constituido por

todos los pacientes hospitalizados en el C.H.Dr.A.A.M. durante el 2009. La muestra se calculó utilizando la fórmula para poblaciones finitas. La población promedio anual de pacientes hospitalizados en el C.H.Dr.A.A.M. entre 1998 a 2007 fue de 34736. Para este estudio se utilizó un valor de prevalencia de OMC de 5%.[3] Se deseaba un nivel de seguridad del 95% y una precisión del 3%. La muestra representativa del universo fue de 202 pacientes; es decir, se escogieron al azar 202 pacientes hospitalizados en el C.H.Dr.A.A.M. durante el 2009 que tenían alteraciones ungueales clínicamente sugestivas de OMC. Las uñas de los pacientes fueron cultivadas por hongos. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes cuyo cultivo resultó negativo y los que habían estado en tratamiento tópico o sistémico con antifúngicos en los últimos 12 meses. Se eliminaron del estudio a los pacientes que no acudieron a la primera o segunda cita de la consulta externa.

Las variables estudiadas fueron:

- *Grupo de tratamiento*: es el grupo terapéutico (A, B, C, D) al que fue asignado cada paciente. El grupo A recibió tratamiento tópico con clotrimazol líquido al 1% 2 veces al día en todas la uñas afectadas. El grupo B recibió el tratamiento tópico modificado; es decir, la mezcla de clotrimazol líquido 1% e itraconazol al 0.2% (se agregó 200 mg de itraconazol a 100 ml de la solución de clotrimazol) aplicada dos veces al día en las uñas afectadas. El grupo C recibió exclusivamente tratamiento sistémico con fluconazol 150 mg. VO un día de cada semana. El grupo D recibió tratamiento combinado con clotrimazol al 1% dos veces al día en todas la uñas afectadas y fluconazol 150 mg. VO un día de cada semana.

- *Respuesta terapéutica*: se utiliza como indicador de respuesta a la velocidad de crecimiento de la uña libre de enfermedad (VC), medida en milímetros por año, desde la primera evaluación hasta la evaluación actual.
  Otras variables estudiadas fueron el sexo, la edad, la ocupación, el origen anatómico de la OMC (pies y/o manos), el tipo clínico de OMC, la cantidad de uñas afectadas, el agente etiológico aislado, las comorbilidades, los medicamentos previos (medicamentos que tomaba el paciente) y los efectos secundarios del tratamiento.

Se registró la información que resultó del examen físico de la uña realizado por los dermatólogos en las citas que tuvieron los pacientes en una hoja de registro electrónica creada en el programa informático Epi Info versión 3.4.3. En la primera cita el dermatólogo determinó, en la uña más afectada, el tamaño en milímetros de la uña libre clínicamente de enfermedad midiendo desde el pliegue ungueal proximal hasta el punto en que comenzaba la uña afectada. Los pacientes fueron asignados al azar a cada grupo de tratamiento (A, B, C, D). Si por casualidad un paciente con contraindicaciones a la terapia sistémica fue asignado al azar a los grupos C y D, se le volvió a aleatorizar hasta que cayera en uno de los grupos sin terapia sistémica (A o B). Los pacientes en los grupos con terapia sistémica tenían que realizarse hemograma y química sanguínea cada 3 meses. En cada cita subsecuente (3, 6, 9 y 12 meses), el dermatólogo registró la respuesta terapéutica y los efectos secundarios del tratamiento que fueron evaluados clínicamente o mediante el estudio de las pruebas de laboratorio.

Se calculó un promedio de las velocidades de crecimiento de la uña libre de enfermedad de cada grupo de tratamiento. Como en cada cita se fueron perdiendo pacientes del seguimiento, se hizo un análisis SP y un análisis de IT (última observación realizada). En el análisis de IT fueron incluidos los pacientes que acudieron al menos a la cita de 3 meses (cita en la que se pudo obtener la primera medición de velocidad de crecimiento) y en el análisis SP sólo se incluyeron los pacientes que llegaron hasta el final del estudio. Se determinó si había diferencia significativa entre los grupos de tratamiento mediante ANOVA de un tratamiento (que nos permite obtener el valor de F) en el análisis de IT y mediante la prueba de Kruskal Wallis (que nos permite obtener el valor de H) en el análisis SP. Posteriormente, con las poblaciones del análisis de IT, se procedió a determinar si las diferencias entre cada par de medias de VC (grupos de tratamiento) eran estadísticamente significativas mediante el uso de la prueba de "t" de Student. Se respetó el derecho a la confidencialidad de los pacientes y se les solicitó la firma de un consentimiento informado.

Resultados

Los criterios de inclusión eran cumplidos por 108 pacientes; sin embargo, sólo 63 pacientes se presentaron a la primera cita a recibir la primera dosis de tratamiento y sólo 28 regresaron a la cita de los 3 meses para obtener la primera medición de VC por lo que el análisis se realizó con éstos últimos pacientes. El 89.29% de los pacientes era del sexo masculino, 28.57% pertenecía al grupo etario de 50-59 años y ninguno era profesional. Las principales comorbilidades fueron: tinea pedis (53.57%), hipertensión arterial (50%) y cardiopatía isquémica (25%). Los principales medicamentos previos fueron: lisinopril (28.57%), amlodipina (17.86%) y doxazocina o terazocina (10.71%).

El 82.14% tenía afectadas las uñas de los pies exclusivamente y el resto (17.86%) tenía afectadas tanto las uñas de las manos como las de los pies. El 50% tenía 6 a 10 uñas afectadas. En cuanto al tipo clínico de OMC, el 71.43% tenía OSDL, el 17.86% tenía OT, el 7.14% tenía OBS y el 3.57% tenía OPS. En el 56.25% de los cultivos se aislaron dermatofitos, en el 31.25% se aislaron levaduras y en el 12.5% de los casos se aislaron mohos no dermatofitos. El hongo que se aisló con mayor frecuencia fue el *Trichophyton rubrum* en un 37.5% de los casos (Ver Tabla 1).

Entre los 28 pacientes, había pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos terapéuticos. Para determinar la

respuesta terapéutica, se calcularon las velocidades de crecimiento de las uñas libres de enfermedad. En el análisis de IT se trabajó con 28 pacientes y en el análisis SP se trabajó con los 10 pacientes que llegaron al final del estudio. Se calculó el promedio de las velocidades de crecimiento en cada grupo terapéutico. El test de ANOVA demostró que las diferencias entre las medias de VC de los grupos de tratamiento eran estadísticamente significativas ($F = 7.733$; $p<0.001$) (Ver Tabla 2).

Tabla 1.
Principales hongos aislados en los cultivos de uñas de los pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009.

Agentes etiológicos	Porcentaje
Trichophyton rubrum	37.50%
Candida spp. no albicans	18.75%
Trichosporon spp.	12.50%
Aspergillus spp.	12.50%
Trichophyton tonsurans	12.50%
Microsporum canis	6.25%
Total	100.00%

Fuente: Evaluación clínica del investigador del estudio de OMC en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009.

Tabla 2.
Velocidad de crecimiento de la uña libre de enfermedad en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009. Análisis IT.

Grupo terapéutico	Velocidad de crecimiento (mm/año)
A (clotrimazol 1% tópico)	1.3 ± 2.33
B (clotrimazol 1% + itraconazol 0.2% tópicos)	2.3 ± 2.26
C (fluconazol oral)	7.67 ± 3.51
D (fluconazol oral + clotrimazol 1% tópico)	6.17 ± 2.85

Fuente: Evaluación clínica del investigador del estudio de OMC en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009.

El análisis SP no reveló diferencias estadísticamente significativas ($H = 6.27$; $p>0.05$) (Ver Tabla 3).

Se procedió a hacer el análisis de significancia (t de student) de las medias de VC de cada par de grupos de tratamiento usando las poblaciones del análisis IT. Usando las poblaciones del análisis de IT, la mayor VC (7.67 ± 3.51 mm/año) se obtuvo en el grupo C o de tratamiento sistémico (fluconazol oral exclusivamente). La VC del grupo sistémico (C) fue significativamente mayor que la VC de los grupos de tratamiento tópico tradicional ($p<0,01$) y tópico modificado ($p<0,05$); sin embargo, la diferencia con el grupo de tratamiento combinado no fue estadísticamente significativa ($p>0,5$). La VC del grupo combinado fue significativamente mayor que la VC de los grupos de tratamiento tópico tradicional ($p<0,01$) y tópico modificado ($p<0,05$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento tópico y el grupo de tratamiento tópico modificado ($p>0,1$) (Ver Tabla 4).

Tabla 3.
Velocidad de crecimiento de la uña libre de enfermedad en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009. Análisis SP.

Grupo terapéutico	Velocidad de crecimiento (mm/año)
A (clotrimazol 1% tópico)	1.67 ± 0.58
B (clotrimazol 1% + itraconzol 0.2% tópicos)	2 ± 1.41
C (fluconazol oral)	11 ± 0
D (fluconazol oral + clotrimazol 1% tópico)	7 ± 4.24

Fuente: Evaluación clínica del investigador del estudio de OMC en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009.

Tabla 4.
Resultados de las pruebas de significancia estadística (t de Student) para las comparaciones de las medias de velocidad de crecimiento de cada par de grupos terapéuticos. C.H.Dr.A.A.M. 2009. Análisis IT.

Grupos de Tratamiento	B	C	D
A	p = 0,3407	p = 0,0019	p = 0,0040
B		p = 0,0103	p = 0,0226
C			p = 0,5582
D			

Fuente: Evaluación clínica del investigador del estudio de OMC en pacientes hospitalizados. C.H.Dr.A.A.M. 2009.

Discusión

La mayor VC (7.67 ± 3.51 mm/año) se obtuvo en el grupo C o de tratamiento sistémico (fluconazol oral exclusivamente). En este estudio, la respuesta a las terapias tópicas fue significativamente menor que la respuesta a las terapias sistémicas. Esto podría explicarse porque la mayoría de los pacientes tenía una afección importante de la uña, con poca uña libre de enfermedad. Esto coincide con las recomendaciones de la mayoría de los estudios en los que se indica la terapia tópica sólo para pacientes con afección de menos de 3 uñas, cuando la duración de la enfermedad es corta y cuando la enfermedad se limita a afectar la parte distal de la uña. Para infecciones más severas o que comprometen más uñas se recomienda la terapia sistémica con mejores resultados. [27-28]

Los resultados de este estudio no demuestran que la terapia combinada (sistémica más tópica) sea superior a la terapia sistémica exclusiva. Inclusive, la respuesta fue menor

en el grupo de terapia combinada pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Según estos resultados, no valdría la pena ordenar la terapia combinada porque se estaría incurriendo en más gastos y en mayor tiempo perdido para el paciente en la aplicación de medicamentos. En teoría la combinación de antifúngicos sistémicos con antifúngicos tópicos debe mejorar la eficacia de la terapia. Existen numerosos estudios realizados en pacientes con onicomicosis causadas por dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos que demuestran mejores resultados cuando se asocia la terapia oral y la tópica,[3] sin embargo, un estudio realizado combinando terapia oral con terbinafina y terapia tópica con amorolfina o ciclopirox olamina no reveló diferencias entre la eficacia de ésta terapia combinada y la terapia sistémica exclusiva. Además reveló que la terapia combinada era menos costo-efectiva que la monoterapia con terbinafina. [29]

A pesar de que parece lógico que el agregar un antifúngico sistémico (itraconazol) a la solución de clotrimazol líquido al 1% deba mejorar sus efectos en el tratamiento de la OMC en pacientes con contraindicaciones para recibir terapia sistémica, este estudio no reveló un beneficio adicional proporcionado por esta práctica. Por ende, esta práctica también sería menos costo-efectiva que la monoterapia con clotrimazol líquido al 1%.

La mayoría de los pacientes del estudio presentaron algún grado de respuesta al tratamiento antifúngico; sin embargo, el hecho de que en 1 año de seguimiento ningún paciente se curara podría indicar que existe cierto grado de resistencia por parte de los hongos al tratamiento antifúngico empleado. Esta explicación es reforzada por el hecho de que la mayoría de los pacientes del estudio sufría de OMC causada por *T.rubrum*, uno de los agentes que más se ha asociado a resistencia a los antimicóticos. En la literatura, se ha reportado resistencia al tratamiento tópico con clotrimazol. Un estudio de sensibilidad antifúngica a itraconazol, fluconazol y ketoconazol realizado con 36 aislamientos de dermatofitos reveló resistencia a fluconazol en 6 casos (2 de *T.rubrum*, 3 *T.mentagrophytes* y 1 de *T.tonsurans*) y a los 3 medicamentos en 1 caso (*T.rubrum*). [32]

Conclusiones

Las terapias sistémicas y combinadas con fluconazol son más efectivas que las terapias tópica tradicional (clotrimazol 1%) y tópica modificada (clotrimazol 1% con itraconazol 0.2%) para el tratamiento de la OMC. En este estudio no se encontró un beneficio adicional al comparar la terapia combinada con la terapia sistémica exclusiva.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Escala Luzcando, Lic. Zoraida Valverde, Tec. Ana De León, Tec. Josefa, Tec. Mirla, Tec. Gloriela y Tec. Ana por sus distintos aportes para la realización de este estudio. A los pacientes que participaron en el estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Brito A, Marcano C, Lemus D, et al. Dermatofitos causantes de tiña en las uñas de los pies en población menor de 20 años. Rev Soc Ven Microbiol 2001; 21.
2. Gupta M, Sharma NL, Kenga AK, et al. Onychomycosis: clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73: 389-92.
3. Balleste R, Mousqués N, Gezuele E. Onicomicosis. Revisión del tema. Ver Med Uruguay 2003; 19: 93-106.
4. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis – Epidemiology, Diagnosis and Management. Indian J Med Microbiol 2008; 26: 108-16.
5. Escobar M, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofíticos. Ver Iberoam Micol 2003; 20: 6-10.
6. Fuentes-Rivera D. Epidemiologia y diagnóstico clínico-etiológico de onicomicosis en un centro universitario (junio 97-mayo 99). Dermatología Peruana 2000; 10: 21-33.
7. Surjushe A, Kamath R, Oberai C, et al. A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 397-401.
8. Awad P, Cristina SM, Cabrera SH. Onicomicosis por dermatofitos en pacientes diabéticos en la Asociación de diabéticos de Chile. Rev. Chilena Dermatol. 2006; 22(2):97-100.
9. Weightman W, Phillips P. Diabetes and the skin – onychomycosis. Aust Fam Physician 2006; 35: 499.
10. Kuvandik G, Çetin M, Genctoy G, et al. The prevalence, epidemiology and risk factors for onychomycosis in hemodialysis patients. BMC Infect Dis 2007; 7: 102.
11. Valdivia L. La Dermatofitosis: clínica, diagnóstico y tratamiento. Dermatol. Peru. 2003; 13: 7-12.
12. Luque A, Ramos L, Amigot S, et al. Estudio micológico de 100 casos de lesiones ungueales de la ciudad de Rosario – República Argentina. Rev Iberoam Micol 1997; 14: 164-7.
13. Martins EA, Guerrer LV, Cunha KC, et al. Onychomycosis: clinical, epidemiological and mycological study in the municipality of São José do Rio Preto. Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40: 596-8.
14. López-Jodra O, Torres-Rodríguez J. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. Rev Iberoam Micol 1999; 16: S11-S15.
15. Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. Onicomicosis por Malassezia. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 225-229.
16. Velez H. Onicomicosis por hongos saprófitos. Informe de 49 casos. IATREIA 1988; 1: 91-7.
17. Ungpakorn R. Mycoses in Thailand: Current concerns. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2005; 46: 81-6.
18. Córdoba S. Onicomicosis: diagnóstico y manejo terapéutico. Nuevadermis Revista 2006; 4: 8-15.
19. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical and pathological study of 79 patients. Arch Dermatol 2004; 140: 696-701.
20. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 193-7.
21. Rich P, Harkless L, Atillasoy E. Dermatophyte test medium culture for evaluating toenail infections in patients with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1480-4.
22. Barrera-Vigo MV, Tejera-Vaquerizo A, Mendiola-Fernández M, et al. La biopsia ungueal: un método diagnóstico de gran utilidad. Estudio de 15 casos. Actas Dermosifiliogr 2008; 99: 621-7.
23. Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC. Five-Hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of Trichophyton rubrum. J Clin Microbiol 2007; 45: 1200-4.
24. Savin C, Huck S, Rolland C, et al. Multicenter evaluation of a commercial PCR-Enzyme-linked immunosorbent assay diagnostic kit (Onychodiag) for diagnosis of dermatophytic onychomycosis. J Clin Microbiol 2007; 45: 1205-10.
25. Garg J, Tilak R, Singh S, et al. Evaluation of pan-dermatophyte nested PCR in diagnosis of onychomycosis. J Clin Microbiol 2007; 45: 3443-5.
26. Shenoy MM, Teerthanath S, Karnaker VK, et al. Comparision of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 226-29.
27. Shemer A, Trau H, Davidovici B, et al. Onychomycosis: Rationalization of Topical Treatment. Isr Med Assoc J 2008; 10: 415-6.
28. Thappa DM. Current treatment of onychomycosis. Indian J Venereol Leprol 2007; 373-6.
29. Jaiswal A, Sharma RP, Garg AP. An open randomized comparative study to test the efficacy and safety of oral terbinafine pulse as a monotherapy and in combination with topical ciclopirox olamine 8% or topical amorolfine hydrochloride 5% in the treatment of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 393-6.
30. Zaias N, Rebell G. The successful treatment of Trichophyton rubrum nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. Arch Dermatol 2004; 140: 691-5.
31. Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. Ther Clin Risk Manag 2005; 1: 299-306.
32. Méndez-Tovar L, Manzano-Gayosso P, Velásquez-Hernández V, et al. Resistencia a compuestos azólicos de aislamientos clínicos de Trichophyton spp. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 320-22.