

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

TRATAMIENTO ACTUAL DE ONICOMICOSIS

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, Guatemala, septiembre 2020

Allan Alberto Punti Martínez
Oscar Ricardo Alvarez González
Gerson Efraín Aguilar Cabrera
Gloria Elizabeth Guzmán Anavisca
Mónica Nabil Donis García
Víctor Mariano Chavarría Osorio
Richard Vagner Pérez Santizo
Vania Paulova Toledo Herrera
Vasti Saraí Orozco Godínez
Nancy Paola López Hernández
Cledy Beatriz Vásquez Pérez
Ana Gabriela Cruz Torres
Marlon Jossue Juarez Guerra
Oscar Antonio González Castillo
María Fernanda Nova Pérez
David Fernando Valdez España
Edwin de Jesús Herrera Delgado

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1.	ALLAN ALBERTO PUNTI MARTÍNEZ	201110076	2409633260101
2.	OSCAR RICARDO ALVAREZ GONZÁLEZ	201110179	2164447560101
3.	GERSON EFRAÍN AGUILAR CABRERA	201110289	2483592580115
4.	GLORIA ELIZABETH GUZMÁN ANAVISCA	201110320	2223407030108
5.	MÓNICA NABIL DONIS GARCÍA	201110517	2173128960601
6.	VÍCTOR MARIANO CHAVARRÍA OSORIO	201119201	2600737090101
7.	RICHARD VAGNER PÉREZ SANTIZO	201210237	2156860040101
8.	VANIA PAULOVA TOLEDO HERRERA	201210271	2345000770101
9.	VASTI SARAÍ OROZCO GODÍNEZ	201210334	2093574870601
10.	NANCY PAOLA LÓPEZ HERNÁNDEZ	201210483	2634230930101
11.	CLEDY BEATRIZ VÁSQUEZ PÉREZ	201210500	2307781940611
12.	ANA GABRIELA CRUZ TORRES	201219893	2341463030115
13.	MARLON JOSSUE JUAREZ GUERRA	201220062	2152958970101
14.	OSCAR ANTONIO GONZÁLEZ CASTILLO	201310065	2936288900101
15.	MARÍA FERNANDA NOVA PÉREZ	201310207	3044513550114
16.	DAVID FERNANDO VALDEZ ESPAÑA	201310272	2903678590101
17.	EDWIN DE JESÚS HERRERA DELGADO	201318011	2681029961307

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

TRATAMIENTO ACTUAL DE ONICOMICOSIS

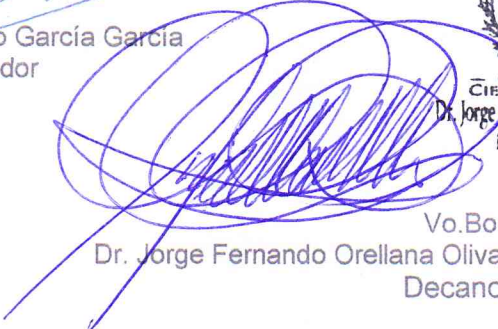
Trabajo asesorado por el Dr. Alejandro Samayoa Girón y revisado por el Dr. José Pablo de León Linares, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

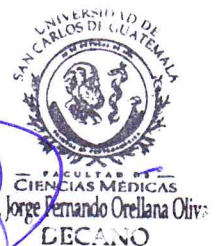
ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el treinta de septiembre del dos mil veinte




Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1.	ALLAN ALBERTO PUNTI MARTÍNEZ	201110076	2409633260101
2.	OSCAR RICARDO ALVAREZ GONZÁLEZ	201110179	2164447560101
3.	GERSON EFRAÍN AGUILAR CABRERA	201110289	2483592580115
4.	GLORIA ELIZABETH GUZMÁN ANAVISCA	201110320	2223407030108
5.	MÓNICA NABIL DONIS GARCÍA	201110517	2173128960601
6.	VÍCTOR MARIANO CHAVARRÍA OSORIO	201119201	2600737090101
7.	RICHARD VAGNER PÉREZ SANTIZO	201210237	2156860040101
8.	VANIA PAULOVA TOLEDO HERRERA	201210271	2345000770101
9.	VASTI SARAÍ OROZCO GODÍNEZ	201210334	2093574870601
10.	NANCY PAOLA LÓPEZ HERNÁNDEZ	201210483	2634230930101
11.	CLEDY BEATRIZ VÁSQUEZ PÉREZ	201210500	2307781940611
12.	ANA GABRIELA CRUZ TORRES	201219893	2341463030115
13.	MARLON JOSSUE JUAREZ GUERRA	201220062	2152958970101
14.	OSCAR ANTONIO GONZÁLEZ CASTILLO	201310065	2936288900101
15.	MARÍA FERNANDA NOVA PÉREZ	201310207	3044513550114
16.	DAVID FERNANDO VALDEZ ESPAÑA	201310272	2903678590101
17.	EDWIN DE JESÚS HERRERA DELGADO	201318011	2681029961307

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

TRATAMIENTO ACTUAL DE ONICOMICOSIS

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: **Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el treinta de septiembre del año dos mil veinte.



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 30 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente
Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. ALLAN ALBERTO PUNTI MARTÍNEZ
2. OSCAR RICARDO ALVAREZ GONZÁLEZ
3. GERSON EFRAÍN AGUILAR CABRERA
4. GLORIA ELIZABETH GUZMÁN ANAVISCA
5. MÓNICA NABIL DONIS GARCÍA
6. VÍCTOR MARIANO CHAVARRÍA OSORIO
7. RICHARD VAGNER PÉREZ SANTIZO
8. VANIA PAULOVA TOLEDO HERRERA
9. VASTI SARAÍ OROZCO GODÍNEZ
10. NANCY PAOLA LÓPEZ HERNÁNDEZ
11. CLEDY BEATRIZ VÁSQUEZ PÉREZ
12. ANA GABRIELA CRUZ TORRES
13. MARLON JOSSUE JUAREZ GUERRA
14. OSCAR ANTONIO GONZÁLEZ CASTILLO
15. MARÍA FERNANDA NOVA PÉREZ
16. DAVID FERNANDO VALDEZ ESPAÑA
17. EDWIN DE JESÚS HERRERA DELGADO

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

TRATAMIENTO ACTUAL DE ONICOMICOSIS

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Alejandro Samayoa Girón

Revisor: Dr. José Pablo de León Linares

Reg. de personal 20151539

DEDICATORIA

Acto que dedicamos a Dios, por la vida, por su amor, su misericordia y por la sabiduría brindada y por nuestro guía en este camino. A Jesús por permanecer a nuestro lado y a la Santísima Virgen María por interceder ante nuestras súplicas. A nuestras familias que con tanto amor y cariño se han sacrificado, por creer en que somos capaces, por darnos palabras de aliento y consejos, gracias por su ayuda para cumplir este sueño. Amigos y compañeros de estudio que se convirtieron en familia, gracias por el apoyo incondicional, por los buenos y malos momentos vividos, que ahora son anécdotas que siempre recordaremos. A nuestros maestros, por compartir sus conocimientos y permitirnos aprender a su lado. A los pacientes por convertirse en un libro abierto para nuestra enseñanza. A la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala por permitirnos la oportunidad de formarnos como profesionales y darnos el privilegio de egresar y pertenecer al gremio médico.

ÍNDICE

Introducción	i
Planteamiento del problema	ii
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	iv
Contenido temático	
Capítulo 1. Generalidades	1
Capítulo 2. Diagnóstico y tratamiento actual	21
Capítulo 3. Análisis	55
Conclusiones	59
Recomendaciones	60
Referencias Bibliográficas	61
Anexos	79



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HISTÓRICO

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La onicomicosis es una patología que afecta la placa ungueal, principalmente las uñas de los pies; suele ser una enfermedad de diagnóstico incidental en la consulta médica, observándose cada vez con mayor frecuencia. De ahí la oportuna elaboración de esta obra, en la cual se expone información basada en literatura actualizada y opinión de expertos en el manejo de esta patología. En el primer capítulo se describe la onicomicosis de forma general, se abordan los aspectos históricos, epidemiológicos, etiológicos y fisiopatológicos. En el segundo capítulo se presenta información actualizada del diagnóstico de onicomicosis, los distintos métodos terapéuticos y su efectividad; se describen los aspectos de prevención y se finaliza con la mención de los factores que conducen a la falla terapéutica, así como de la recurrencia. En el último capítulo se hace un análisis de la información recopilada y se brindan recomendaciones acerca del tratamiento actual de la onicomicosis con base en la literatura revisada y opinión de expertos. El tratamiento siempre debe ser individualizado según la afección de cada paciente, por lo cual se considera justificable la elaboración de esta obra, y la información expuesta en cada capítulo.

Dr. Alejandro Samayoa Girón

INTRODUCCIÓN

La onicomicosis representa la onicopatía más frecuente en los adultos en un 40%. Este trastorno ocasiona aproximadamente la mitad de los casos de onicodistrofias y es considerado un problema de salud pública.¹⁻³ Es producida en su mayoría por dermatofitos, hongos filamentosos y levaduras, siendo los principales agentes infecciosos: *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporium*, pueden variar según el bioma.⁴⁻⁶

Desde que se descubrió el género *Trichophyton*, se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de onicomicosis en las últimas décadas, entre el 2% y 8% a nivel global para el año 2016, siendo las personas de tercera edad de sexo masculino las más afectadas; esto se ha asociado con un incremento en las enfermedades crónicas, enfermedades inmunosupresoras y mayor resistencia a los fármacos antifúngicos por su uso indiscriminado. Se estima que un 70% de la población tendrá onicomicosis en algún momento de su vida.^{3, 4, 6-11} Este trastorno puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, incluyendo complicaciones físicas, fisiológicas y psicológicas.^{1, 5} Hoy en día, a pesar de disponer de una amplia variedad de medicamentos antifúngicos, la onicomicosis sigue representando un gran reto terapéutico debido a la resistencia al tratamiento sistémico y tópico. La recurrencia se encuentra entre el 10% al 53%.^{2, 4, 6-8}

Este trabajo tiene como objetivo principal describir las recomendaciones actuales para el manejo terapéutico de la onicomicosis y así mismo las terapias que están siendo desarrolladas. Es una monografía de tipo compilativa, con diseño descriptivo, desarrollada en tres capítulos, en los cuales se abordan los temas históricos, epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, diagnóstico, tratamiento actual y terapias complementarias que mejoran la penetración al lecho ungueal. También se realizan dos entrevistas a médicos especialistas en dermatología de la Ciudad de Guatemala, quienes dan un panorama del abordaje de este trastorno en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se define como onicomicosis a la enfermedad de la uña producida por hongos, conformando del 15% al 40% de las onicopatias.¹ Su aparición y frecuencia dependerá de factores como sexo, edad, región geográfica, clima, entre otros.² Se ha reportado una mayor prevalencia de onicomicosis en pacientes masculinos, mayores de 60 años, pacientes con inmunosupresión, diabéticos y pacientes con enfermedad vascular periférica.^{3,4}

La onicomicosis tiene un alto impacto psicológico en el paciente, ya que afecta su calidad de vida, produce baja autoestima y problemas en las relaciones interpersonales. Así también, debido a que se trata de una patología transmisible, puede llegar a dar lugar a problemas laborales y económicos.⁵ Los principales agentes infectivos varían en cada área geográfica.^{6,7} Sin embargo, se han registrado con mayor frecuencia *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* y *Microsporum canis*.⁸⁻¹²

El tema de estudio es parte de las áreas y prioridades de investigación para la salud en Guatemala correspondiente a las enfermedades transmisibles, esto es debido a que gran parte de la población presenta el perfil epidemiológico de los pacientes con mayor riesgo de onicomicosis, como el uso continuo de calzado oclusivo, clima húmedo, duchas públicas, piscinas, entre otros.¹³ Debido a que la onicomicosis no es una patología que ponga en riesgo la vida, no es un motivo de consulta principal. Sin embargo, presenta altas tasas de incidencia y prevalencia, por lo que se ha convertido en un importante problema de salud pública.¹⁴⁻¹⁷

La onicomicosis no es únicamente un problema estético, ya que da lugar a la entrada de infecciones bacterianas en la piel del paciente y puede ayudar a propagar las mismas a la comunidad.¹⁸ Es una infección que constantemente presenta refractariedad. El diagnóstico se realiza mediante la evaluación clínica, examen micológico y pruebas complementarias, proporcionando datos que orienten a un tratamiento adecuado al paciente.¹⁹⁻²²

Dependiendo de la evolución, el paciente puede llegar a necesitar de un tratamiento a largo plazo, lo que se traduce en mayor costo económico.²³ En los registros de INDERMA se evidenció que durante los meses de diciembre de 2011 y enero de 2012 las dermatofitosis representaron la tercera causa de consulta en los servicios de consulta externa, de los cuales el 63.4% correspondían a onicomicosis.²⁴ Los datos mencionados anteriormente conducen a la interrogante: ¿cuál es el tratamiento actual para la onicomicosis?.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir el tratamiento actual de onicomicosis.

Objetivo específico

1. Describir la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y complicaciones de onicomicosis.
2. Exponer los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad.
3. Describir los tratamientos más efectivos para onicomicosis.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo y diseño: Se realizó una monografía de compilación con diseño descriptivo.

Descriptores: se utilizaron descriptores en ciencias de la salud: -DeCS- para términos en español y los encabezados de temas médicos, y -MeSH- para términos en inglés, apoyados de los sinónimos y operadores lógicos o booleanos: and, not y or. El reporte detallado de los descriptores y los operadores lógicos se evidencian en anexo 1.

Fuentes de información: las fuentes bibliográficas utilizadas son primarias, como artículos científicos en línea, tesis, informes de investigaciones, opiniones de expertos, publicaciones oficiales y libros especializados en dermatología publicados del año 2010 a 2020. Se usaron fuentes secundarias como bases de datos de bibliotecas virtuales en salud de diferentes universidades, tanto nacionales como internacionales. Los metabuscaadores utilizados fueron: SciELO, PubMed, HINARI, LILACS, Google Scholar y BVS.

Selección del material a utilizar: las referencias bibliográficas fueron filtradas con los instrumentos del programa de lectura crítica CASPe según el tipo de estudio o literatura encontrada, en idioma inglés o español, publicada durante los años 2010 al 2020; se analizó críticamente la evidencia clínica y se seleccionaron sólo aquellos con una puntuación mayor o igual a cinco puntos en los instrumentos utilizados. Una vez seleccionados los artículos que se clasificaron, se almacenaron en el programa para referencias bibliográficas Mendeley y se creó una carpeta en Google Drive para almacenarlos por codificaciones según el capítulo correspondiente, mediante una letra y un número según el tema al que pertenezca, se guardó e identificó cada artículo con su nombre completo, año de publicación, URL o link, puntos CASPe y responsable de la búsqueda. Posteriormente se realizaron matrices por tema de todos los tipos de artículos utilizados según los niveles de evidencia clínica y grados de recomendación basados en la guía Oxford, el reporte detallado de las matrices se incluyen en anexo 1. Se elaboró el contenido temático por capítulos utilizando Microsoft Word®, evaluando ortografía y redacción en cada paso, todas las imágenes y tablas fueron autorizadas por el autor/propietario de los derechos para su publicación, agregando las autorizaciones en la sección de anexos; se citó cada fuente bibliográfica respetando los derechos de propiedad intelectual. Se utilizó el programa Plagiarism Checker X®, en cada párrafo y en el archivo final con el fin de evitar plagio de manera intencional y accidental, y así obtener validez sólida del trabajo final.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES

SUMARIO

- Onicomicosis: definición
- Aspectos históricos
- Epidemiología
- Etiología
- Fisiopatología
- Manifestaciones clínicas
- Complicaciones de la onicomicosis

La onicomicosis es resultado de la interacción de diversos factores (ambiente, inmunidad del huésped, patogenicidad del agente) que permiten al agente infeccioso (dermatofitos, hongos filamentosos o levaduras) establecer la infección. Esta entidad clínica se manifiesta de diversas formas dependiendo del sitio de infección y el patrón de la invasión. La actividad física y la salud mental se ven afectadas por este trastorno.

1.1 Onicomicosis: definición

La onicomicosis se define como una infección de la placa y/o lecho ungueal, según el nivel de profundidad anatómica que afecte el hongo, se las clasifica en superficiales y cutáneas.^{1, 2} Son la onicopatía y micosis superficial más frecuente en la población adulta, representa entre el 15 y 40%. Su prevalencia global ha aumentado en las últimas décadas, relacionado al aumento de enfermedades crónicas degenerativas como diabetes mellitus, vasculopatía periférica, enfermedades inmunosupresoras y la resistencia a los antifúngicos por su uso indiscriminado.³⁻⁷ A nivel mundial, la mayor prevalencia se concentra en adultos jóvenes.⁸ Sin embargo, cada vez más estudios revelan una mayor cantidad de casos reportados en pacientes de la tercera edad y en la mayoría predominando el sexo masculino.^{4, 7, 9}

1.2 Aspectos históricos

El estudio de las dermatomicosis es una rama reciente en la medicina. Se tienen registros desde 1835. Agostino Bassi, de la Universidad de Pavia en Italia, encontró un hongo responsable de infecciones cutáneas provenientes del gusano de la seda. En 1837 Robert Remak describió el favus, la primera dermatofitosis documentada. Encontró hifas y antraconidias en el folículo capilar de un hombre joven con tiña fávica. Sin embargo, no publicó sus descubrimientos. Johannes Schoenlein fue pionero en publicar la tiña fávica en un artículo en el año 1939.¹⁰

En el año 1845, Malsten descubrió el género *Trichophyton*, con la especie: *T. tonsurans*. Charles Robin aisló el *T. mentagrophytes* en 1847. Megnin describió el género *Microsporum* con el *M. gallinae*.¹⁰

En 1892, Raymond Jacques Adrien Sabouraud publica su estudio «*Etude clinique, histologique et bacteriologique sur la pluralité des Trichophytos de l'homme*» y en 1894 publica el resultado de tres años de investigación «*Les Trichophyties humans*» donde clasifica a los agentes infectivos de las dermatofitosis en cuatro grupos: *Achorion*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, y *Microsporum*. A inicio del siglo XX, tanto Sabouraud como Castellani manifestaron haber descubierto diversas especies de dermatofitos: *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *M. canis*, *T. violaceum*, *E. floccosum*.¹⁰

1.3 Epidemiología

A nivel mundial, las micosis superficiales constituyen un problema sanitario que afecta, aproximadamente, a un 20-25% de la población. Estas cifras van en aumento, aunado al aumento de la población susceptible, como adultos mayores y la presencia común de inmunodeficiencias, existen datos que indican un mayor número de casos en niños y adolescentes.^{6, 7, 11, 12}

Hacia el año 2016 la prevalencia global se registró entre 2 y 8%, representando el 50% de las onicopatías. Su prevalencia en países desarrollados es próxima a 10% y se estima que el 70% de la población mundial tendrá tiña del pie en alguna etapa de su vida.¹³ La prevalencia reportada fue de 4.3% en estudios comunitarios y 8.9% en estudios realizados en instituciones sanitarias.¹⁴ Según datos epidemiológicos de la onicomycosis tiende a variar en diferentes regiones del mundo, determinada por condiciones geográficas y estilos de vida.¹

1.3.1 Europa

En un estudio realizado en seis instituciones de Serbia, incluyendo hospitales, clínicas de consulta externa e instituciones de salud pública, Dubljanin y cols estudiaron 374 casos de onicomycosis, encontrando que el 60.7% de los afectados fueron mujeres y 39.2% hombres. El rango promedio de edad de los sujetos de estudio fue de 46.92 +/- 18.99 años.¹⁵

En Italia, Papini y cols de la Universidad de Perugia, estudiaron un total de 8.331 personas, 56.7% mujeres y 43.3% hombres; 14.2% fueron diagnosticados con onicomycosis, 68.2% presentaba factores de riesgo como hipertensión arterial (25.7%), diabetes mellitus (11.2%), hallux valgus (5.9%), y uso de calzado cerrado. La mayor frecuencia de casos se

registró en el grupo de sujetos con edades superiores a los 60 años (20.7%) seguidos por el grupo con edades comprendidas entre los 45-60 años (16.1%).¹

1.3.2 Asia

En enero del año 2019, Z. Rafat y cols. de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, llevaron a cabo un metaanálisis para determinar la prevalencia de la onicomycosis en Irán. De 307 artículos identificados, se encontraron cifras elevadas de prevalencia, tan altas como el 99% en la provincia de Manzadaran y 85% en la provincia de Teherán. El sexo femenino tuvo mayor frecuencia de casos que el masculino en todos los estudios revisados. La mayor incidencia de casos se presentó en los grupos de edad superiores a los 50 años.¹⁷

En esta revisión se identificó a los hongos dermatofitos, levaduras y mohos como agentes infecciosos. Las levaduras por su parte fueron los responsables en aproximadamente el 70.8% de los estudios y los hongos dermatofitos en aproximadamente el 20.9% de los estudios, mientras que los mohos saprofitos presentaron la menor causalidad con un porcentaje del 8.3%.¹⁷

Singapur es un ejemplo de la rápida transformación de los países en vías de desarrollo del sur de Asia. En el año 2018, Shiu Ming Pang y cols del Departamento de Dermatología del Hospital General de Singapur, llevaron a cabo un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con onicomycosis en un período de 10 años. Del total de registros evaluados, 71.6% de los pacientes eran de sexo masculino y 28.4% fueron de sexo femenino. La mayoría de los casos ocurrieron en los grupos de 50-69 años, con un promedio de 58 años. Al ser un país donde conviven diversas etnias asiáticas, destaca que en las etnias china e india tuvieron la mayor prevalencia de onicomycosis, 69.9% y 15% respectivamente. En este estudio, el 100% de los agentes infecciosos fueron hongos dermatofitos, *Trichophyton rubrum* el más frecuentemente aislado.¹⁸

1.3.3 África

En el Norte de África, el Laboratorio de Parasitología y Micología del La Rabta Hospital en Túnez estudió entre los años 2012 y 2016 un total de 3458 muestras micológicas de pacientes diagnosticados con onicomycosis. El promedio de la edad de los pacientes a quienes se les practicó las biopsias fue de 45 años. De estos sujetos de prueba el 67% de los casos pertenecieron a pacientes de sexo femenino.¹⁹

Durante el año 2018, Bitew y Wolde realizaron un estudio en el All African Tuberculosis and Leprosy Rehabilitation Training Center de Addis Ababa, en donde estudiaron 203 muestras ungueales provenientes de individuos con onicomicosis, siendo 67% de pacientes de sexo femenino y 33% de sexo masculino.²⁰

El grupo de edad con mayor frecuencia de casos estuvo comprendido entre las edades de 25-44 años (39.6%). Al ser la infección por VIH un problema endémico en el continente africano se destaca en el estudio que 71.4% de los individuos diagnosticados con onicomicosis presentaban infección por VIH.²⁰

1.3.4 América

Aproximadamente el 14% de personas en América del Norte presentan onicomicosis. En Canadá, se registró una prevalencia del 6.7% (N = 32,193). En donde los hongos dermatofitos se presentaron como el principal agente infeccioso con una estimación del (71.9%), seguidamente por hongos no dermatofitos con aproximadamente el (20.4%) y en último lugar las levaduras representando un (7.6%).²¹

Se han ejecutado diversos estudios en Latinoamérica dentro de los cuales: en el año 2013, Mejía-Arango y cols realizaron un estudio de tipo descriptivo retrospectivo en el que se analizaron los datos poblacionales y los resultados micológicos de 2282 muestras provenientes de 1645 pacientes con dictamen presuntivo de infección superficiales. El 71.8% de las pacientes femeninas y su edad promedio fue 44.3 años.⁷

En el año 2012, en Costa Rica, Salas-Campos y Gross-Martínez, realizaron un estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron 431 muestras de pacientes que presentaban alteraciones ungueales sospechosas de onicomicosis. De estas, 85.4% eran de pie y 14,6% de mano, la edad promedio de los pacientes fue de 49 años, el 64% eran mujeres y el 36% eran hombres. El 73.4% de las muestras se diagnosticaron positivas para onicomicosis por medio de examen directo con KOH al 40%, cultivo o ambos; el 89,4% eran muestras de uñas de pies, de estas, en 70.1% se aisló dermatofitos, 6.1% levaduras y 23.8% hongos filamentosos no dermatofitos. El 10.6% uñas de manos, solo 4.7% fue un dermatofito, 47.6% fueron levaduras y 47.6% hongos filamentosos no dermatofitos.³

En el año 2015 en Sao Paulo, Brasil, se obtuvieron datos de pacientes con pruebas micológicas llevadas a cabo en un período de cuatro años, 66% de los pacientes estudiados fueron de sexo femenino con una mayor prevalencia en el promedio de edad de 46.9 años.²² En Cuba, Giniebra-Marín y cols, llevaron a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal

en la Consulta de Dermatología del Policlínico Universitario «Raúl Sánchez Rodríguez» en los años 2017 y 2018. Se observó una mayor prevalencia en el sexo femenino, con 55.1%, y en el grupo etario comprendido entre 40-59 años, con 43.8%.²³

En Guatemala se realizó un estudio en el año 2013 con pacientes atendidos en la consulta externa de Dermatología «Santo Hermano Pedro», Antigua Guatemala, donde se determinó que onicomicosis lo padecen los grupos etarios de 31 a 41 años, sexo femenino, escolaridad primaria y amas de casa. Siendo el principal factor de riesgo el uso de duchas comunes. Con 93 cultivos realizados se llegó a un 29.03%, los resultados fueron positivos para infección por hongos con un 74.07% causado por hongos dermatofitos.²⁴

1.4 Etiología

La onicomicosis es la causa principal del desarrollo de aproximadamente 50% de onicodistrofias, el porcentaje de casos asociados a cada microorganismo es variable según los diferentes estudios realizados.²⁵ Aunque la onicomicosis puede presentarse en las uñas de los pies como en las uñas de las manos, su forma más habitual de aparición es en las uñas de los pies. La alta frecuencia de onicomicosis en estos puede deberse al crecimiento lento de las uñas de los pies en relación con el de las manos, lo que da lugar al hongo a poder desarrollarse con mayor facilidad.²⁶

Existen diversos microorganismos patógenos causantes de onicomicosis, los cuales se dividen en tres grupos principales: dermatofitos, no dermatofitos y levaduras.³ Se debe tener en cuenta que el agente infeccioso varía según el área geográfica y factores regionales por lo que no hay que generalizar los datos obtenidos en diversos estudios.²⁶

Se ha registrado en diversos estudios que el principal agente infeccioso del grupo de los dermatofitos es el *Trichophyton rubrum*.^{25, 27-31} Por su alta virulencia, adaptabilidad al organismo humano y naturaleza queratinofílica afecta con mayor frecuencia a los humanos, especialmente a las uñas de los pies, seguido del *Trichophyton mentagrophytes*.^{18, 32} Sin embargo se ha evidenciado que el *Trichophyton mentagrophytes* tiene mejor adherencia.³³

Los microorganismos que siguen en mayor frecuencia a los dermatofitos son las levaduras, las cuales pueden provocar infecciones tanto en la piel como en las uñas.³⁴ En diversos estudios se ha descrito que las uñas de las manos son primordialmente afectadas por hongos pertenecientes al género *Cándida*,^{25-27, 30} siendo el constante contacto con el agua la causa principal.^{35, 36} Durante los años 2012–2016 se determinó que el 75% de las onicomicosis

en las manos fueron producto de una infección por *Cándida*, esto según un estudio realizado en el hospital de Rabta en Túnez.³⁴

En algunas ocasiones hongos no dermatofitos como *Fusarium spp*, *Scopulariopsis spp*, *Aspergillus spp* y *Acremonium spp* pueden producir onicomycosis, sin embargo, su frecuencia es baja.³⁴

En un estudio realizado en Guatemala en pacientes con enfermedades inmunosupresoras se obtuvo como resultado que en el 87% de los casos el agente infeccioso fue *Trichophyton rubrum*, *Cándida albicans* en el 20-29% y mohos no dermatofitos en el 3% de los sujetos estudiados.³⁷

Actualmente tanto el diagnóstico clínico como el micológico de onicomycosis tienen vital importancia, ya que existen diversos hongos como *Fusarium* y *Scytalidium*, en los cuales no todos los tratamientos tienen la misma eficacia; o en el caso de los hongos no dermatofitos, a los cuales suele asociarse tratamiento sistémico, a diferencia de los dermatofitos. Su importancia no sólo radica para la eficacia terapéutica, sino también para prevenir las posibles reinfecciones.^{6, 25, 34, 38}

1.5 Fisiopatología

Para que un agente infeccioso establezca una infección en la uña se requiere de forma esencial que este se adhiera primero a la superficie del tejido queratinizado del huésped, posteriormente dicho agente se propagará en las subcapas del tejido por medio de la expansión de sus hifas y astrosporas, así como la secreción de enzimas.^{39, 40}

Se debe resaltar que en dicho proceso intervienen tanto factores mecánicos como físicos. Las manifestaciones clínicas varían según el sitio y el patrón de la invasión del tejido.^{39, 41} Una vez adheridos los agentes infecciosos, las astroconidias, con la ayuda de adhesinas se propagarán, para luego germinar y producir unas proyecciones cortas y largas denominadas hifas, las cuales son importantes para el desarrollo de esta enfermedad.⁴⁰

La estructura de las uñas se ve alterada cuando los agentes infecciosos invaden los tejidos y secretan enzimas para la digestión de queratina. Las especies de dermatofitos sintetizan enzimas con actividad queratinolítica, proteolítica y lipolítica. En lo que respecta a las queratinas no solo brindan a los dermatofitos facilidad para la invasión de los tejidos, sino que también les aporta nutrición.³⁹

Tanto la piel, como las uñas sufren los mismos procesos de invasión por parte de los agentes infectivos, sin embargo, las uñas tienen características que las hacen únicas, ante este proceso. La uña es susceptible de alteraciones estructurales e invasiones por diversos microorganismos, esto debido a que se encuentra expuesta a un ambiente hostil.³⁹

El pliegue ungueal proximal y el pliegue ungueal distal conforman una puerta de entrada fácil para diversos microorganismos. Sin embargo, es importante mencionar que la cutícula y la banda onicodérmica distal, brindan protección a estas estructuras. En lo que respecta a la inmunidad, la uña presenta diferencias peculiares en comparación con la piel. La uña es una estructura que se encuentra aislada de la inmunidad celular del cuerpo.³⁹

Debido a la baja expresión de antígenos de clase 1a de histocompatibilidad mayor (MHC), disfunción de las células presentadoras de antígeno e inhibición de las Natural Killer (NK) en el área, las uñas tienen un reducido nivel de inmunidad.^{39, 40}

La onicomycosis es primordialmente ocasionada por tres grupos de hongos con características diferentes entre los cuales se encuentran los dermatofitos, levaduras y hongos filamentosos no dermatofitos.^{4, 41} Los dermatofitos ocasionan el 80 a 90% de los casos y son capaces de degradar la queratina.⁴ Los órganos perforantes creados por los dermatofitos, les ayudan a digerir la queratina. La uña tiene una inmunidad innata muy arraigada. Dorshner et al, encontraron en la uña una mayor expresión del péptido antimicrobiano (Catelicidina humana LL-37).³⁹

La catelicidina LL-37 es un antimicrobiano soluble que presenta una fuerte actividad contra *Cándida albicans* y *Pseudomona aeruginosa*. Es importante señalar que este antimicrobiano es expresado principalmente en la uña, mientras que la piel en condiciones normales no se expresa.³⁹

Las células inmunitarias presentan una distribución muy diferente en el aparato ungueal. En el pliegue ungueal proximal se encuentra una densidad elevada de células CD4+, mientras que en la matriz ungueal proximal su densidad es muy reducida.³⁹

Las células de Langerhans están presentes principalmente en el epitelio del pliegue ungueal proximal y el lecho ungueal. La función de presentar antígenos por parte de estos tejidos es escasa.³⁹

En conclusión, el aparato ungueal es en cierta medida susceptible a la invasión por agentes infectivos, en condiciones adecuadas, esto debido a que carece de una inmunidad

celular efectiva. La onicomicosis es un trastorno crónico que no ocasiona inflamación; la uña ofrece condiciones adecuadas a los agentes infectivos, proporcionándoles un espacio ideal cuando hay condiciones favorables, lugar donde pueden persistir por un gran periodo de tiempo.^{39, 40}

Los mecanismos por medio de los cuales la uña consigue eliminar a los dermatofitos no se conocen del todo. Cualquier alteración estructural de la uña, predispone a sufrir una invasión por agentes infectivos, los cuales suelen ser difíciles de erradicar.³⁹ Existen condiciones que favorecen la invasión de la uña por parte de un agente infectivo: enfermedades vasculares, atopia, diabetes, la obesidad y los deportes. Kaur et al, realizaron un estudio el cual evidencio que la mayoría de los pacientes con onicomicosis por *Candida*, laboraban en condiciones expuestas a traumas menores repetidos o realizaban actividades que los dejaba expuestos a ambientes húmedos.³⁹

En la mayor parte de los casos, especies de dermatofitos, afectan la capa ventral y media de la placa ungueal, donde la queratina es blanda y has células subyacentes. En la superficie ventral las uniones entre las células por lo regular son más flexibles en comparación con la parte dorsal. En lo que respecta a la superficie ventral presenta una topografía irregular con surcos y crestas dispuestas de forma paralela, los cuales brindan canales adecuados para que las hifas fúngicas puedan invadir la placa ungueal.³⁹

Las uniones intercelulares en la placa ventral muestran mayor flexibilidad en comparación con las de la placa dorsal de la uña. La placa dorsal de la uña presenta mayor concentración de calcio y es la más dura. En la onicomicosis la capa intermedia es la que menos se ve afectada, mientras que la uña dorsal (salvo en la onicomicosis blanca) en muy raras ocasiones se ve afectada.³⁹

Se ha visto que cada especie tiene diferencias en lo que respecta a la patogenia, por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes* causa mayor daño que *Trichophyton rubrum*. La patogenia de cada agente infectivo es resultado tanto de la interacción de procesos mecánicos y enzimáticos. La invasión del agente en la superficie dorsal de la uña se produce al penetrar las hifas entre los corneocitos. Al principio el crecimiento de las colonias de hongos es lento, pero luego se vuelve gradualmente rápido.³⁹

1.5.1 Fisiopatología y factores asociados

En la onicomicosis, los factores predisponentes pueden variar según raza del huésped, geografía, etnia, factores laborales, higiene, entre otros. Sin embargo, se ha

determinado previamente en varios estudios epidemiológicos que aproximadamente el 90% de todas las enfermedades ungueales se encuentran como patógenos asociados a los dermatofitos, entre los cuales se identifica con mayor frecuencia *Trichophyton rubrum*, mientras que los saprofitos sólo son responsables del 5% de las enfermedades ungueales.⁴²

Otros factores identificados son: trauma en la región ungueal, calzado oclusivo, pies húmedos por prolongados períodos de tiempo, hiperhidrosis, comorbilidades que acompañen al individuo como HIV, psoriasis, enfermedad vascular periférica, y por último y menos frecuente, predisposición genética de origen multifactorial, combinadas o aisladas las cuales aumentan la susceptibilidad de adquirir una infección fúngica.^{41, 42} En muchos casos, es importante el estado de inmunidad o inmunosupresión del huésped, ya que la inmunosupresión por sí sola es un factor ampliamente conocido como predisponente y factor de riesgo para contraer enfermedades infecciosas en uñas.⁴²

1.5.1.1 El patrón de la invasión puede dar lugar a diferentes tipos clínicos de onicomycosis

La onicomycosis subungueal lateral distal, conforma la manifestación más común, la queratina del hiponiquio constituye el punto de entrada. Posteriormente el agente infeccioso penetra el lecho ungueal y la placa ungueal. El agente infeccioso se desplazará en dirección proximal, por medio de la placa de la uña (un desplazamiento que va en contra de la marea del crecimiento normal de la uña). En este tipo de onicomycosis puede evidenciarse una leve inflamación acompañada de hiperqueratosis subungueal, paraqueratosis focal, onicolisis, engrosamiento del plato ungueal y en algunos casos distorsión. Los dermatofitos causales principales son *T. rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *T. tonsurans* y *T. mentagrophytes*.³⁹

Con frecuencia las uñas de los pies son las más afectadas en comparación con las uñas de las manos. La onicomycosis a menudo se acompaña de tinea pedis o tinea manuum. Por ejemplo, en onicomycosis endonix, se produce un ataque primario y únicamente en la placa de la uña, el agente infeccioso crece a través de las láminas de las placas ungueales. Esta variante es producida por *Trichophyton soudanense*, que refleja su tropismo por la queratina dura.³⁹

La onicomycosis endonix se manifiesta con una difusa coloración blanco lechoso, con ondas anchas e irregulares, las cuales presentan hoyos y divisiones lamelares, en esta variante hay una ausencia de onicolisis e hiperqueratosis. La superficie y grosor de la placa ungueal no presentan alteraciones. A la microscopia se aprecian hifas fúngicas dentro de la placa, no se observan elementos fúngicos en el lecho ungueal e hiponiquio.³⁹

La onicomicosis blanca superficial es una variante rara, que, por lo general afecta principalmente las uñas de los pies, en este subtipo el punto de entrada de la infección está en la parte dorsal de la placa ungueal, lugar donde el hongo produce manchas blancas, las cuales pueden confluir y abarcar toda la placa ungueal. El principal agente aislado es *Trichophyton mentagrophytes*, también se ha observado mohos no dermatofitos como *Fusarium oxysporum*, *Acremonium spp* o *Aspergillus terreus*. En los pacientes con VIH también se ha visto onicomicosis superficial blanca, producida por *Trichophyton rubrum*.³⁹

La onicomicosis subungueal blanca proximal se presenta con leuconiquia, onicolisis proximal, hiperqueratosis subungueal y alteración de la placa ungueal proximal. Regularmente es causada por *Trichophyton rubrum*. Se manifiesta con una banda leuconiquial transversal ya sea aislada o con múltiples bandas que contienen de forma separada áreas normales, o con leuconiquia longitudinal proximal a distal causando problemas a un solo dígito. Esta variante se presenta tanto en las uñas de las manos como en la de los dedos de los pies. El agente infeccioso al inicio entra al estrato corneo del pliegue ungueal proximal, para posteriormente penetrar en la matriz y desplazarse por la superficie inferior.³⁹

Recientemente se ha visto que la onicomicosis proximal subungueal blanca puede progresar de forma rápida, en la que puede afectar a varias uñas en un periodo de días, esto en especial en los pacientes inmunocomprometidos. Se cree que la propagación linfática es importante en la reactivación endógena o la reinfección automática que una posible reinfección externa.³⁹

La onicomicosis distrófica total se manifiesta con una destrucción completa del aparato ungueal y su matriz. La uña afectada se torna gruesa, distrófica y pierde la consistencia. Este tipo puede ser primario, como en los casos de candidiasis mucocutánea crónica o secundario como las variantes antes descritos.³⁹

1.5.1.2 Biopelículas fúngicas

Las biopelículas son producidas cuando los agentes infecciosos se adhieren a una superficie ofreciendo ventajas, como lo es la evasión de un ambiente estresante, promoviendo mayor resistencia ante agentes antimicrobianos, protección contra las defensas del huésped, mayor sinergia entre agentes patógenos, aumento de la virulencia y la comunicación. Luego se forma una matriz extracelular, la cual encierra a la comunidad de agentes infecciosos. Es importante señalar que la matriz extracelular brinda protección a dichos microorganismos contra

la potencial alteración de su estructura y las defensas del huésped, confiriendo mayor resistencia antifúngica.⁴³

Las comunidades de biopelículas microbianas presentan diferentes tipos de morfologías en comparación con las planctónicas, y dichas comunidades de las biopelículas presentan una función cooperativa y organizada, de tal forma que en cierta medida llegan a imitar a los organismos multicelulares. Se ha visto que los hongos que producen onicomycosis también pueden formar biopelículas.⁴³

C. albicans, por ejemplo, produce biopelículas, que a su vez conforman un importante factor de virulencia, que cumple un rol importante en la patogénesis.⁴⁵ Por lo que las biopelículas producidas por dichos agentes infecciosos pueden jugar un rol importante en la patogenia de este trastorno. La matriz extracelular de la biopelícula puede estar relacionada con la mayor tasa de resistencia antifúngica y a una mayor recurrencia.⁴³ Por lo que es importante mencionar que la producción de biopelículas en la uña conduce a una muy limitada penetración de los agentes antifúngicos, y promueve una fuente de infección continua de la uña.⁴⁴

1.5.1.3 Factores de virulencia de los dermatofitos

Para que se establezca una infección de los tejidos queratinizados, no solo se requiere que estén presentes las condiciones adecuadas para los dermatofitos, sino también los factores de virulencia de dichos agentes infecciosos. Para que un dermatofito establezca una infección es necesaria una estructura diana firme y dura de citoqueratina, presente en el cabello, tejido cutáneo y el aparato ungueal. Como se comentaba anteriormente los dermatofitos degradan dichas proteínas por medio de la actividad queratolítica de sus queratinasas.³⁰

En un estudio reciente sobre la actividad queratolítica de diferentes especies de dermatofitos, se observó que *Trichophyton spp* presenta mayor actividad queratolítica. La adaptación de *Trichophyton spp* en la superficie del huésped se debe a que la actividad enzimática se produce a temperaturas normales y a niveles de ph de la piel, lo cual se conoce como «antropozación».³⁰

Las vías de contagio pueden ser de manera directa, por medio del contacto de la piel de una persona a otra (escasamente), o indirecta, el mecanismo por el que se adquiere el dermatofito es la caminata sin calzado sobre una superficie infestada (más frecuente).³⁰

1.5.1.4 Adherencia, actividad hidrolasa y cisteína dioxigenasa de los dermatofitos

Los dermatofitos usualmente comienzan venciendo numerosas líneas de defensa del huésped mucho antes de que las hifas de dichos organismos comiencen a proliferar en los

tejidos queratinizados, lugar donde únicamente pueden sobrevivir y producir una infección micótica.⁴⁵ Los dermatofitos se adhieren a la superficie del huésped por medio de las glucoproteínas de mananos, que están presentes en la superficie de la pared celular de los hongos. Las hifas son producidas por medio de «germinación» de las astroconidias, las cuales penetran a través de las diferentes capas de los tejidos queratinizados³⁰

Existen diversos factores que ayudan a la digestión del tejido queratinizado por parte del hongo, estos incluyen, la producción de proteínas estructurales, de transporte y enzimas proteolíticas (como lo son la queratinasa y la nucleasa) y la interacción huésped-patógeno.³⁰

Los puentes disulfuro inhiben la actividad hidrolasa. Para iniciar el proceso de queratinolisis se requiere que estos puentes disulfuro sean eliminados, esta acción la lleva a cabo la cisteína dioxigenasa. En consecuencia, se puede decir que la degradación de los tejidos queratinizados es realizada por la queratinasa, la cisteína dioxigenasa y una bomba de flujo de sulfito.³⁰

Recientemente se tiene la hipótesis de que la secreción de sulfito elimina los enlaces de cisteína estabilizadores de queratina, lo que facilita la descomposición de queratina. Peter Staib et al, realizaron un estudio donde se encontró que los dermatofitos forman sulfitos por medio de la cisteína del medio ambiente. La producción de sulfito por parte de la cisteína es debida al efecto que tiene la cisteína dioxigenasa Cdo1 y su acción se ve reforzada por la bomba de eflujo de sulfito Ssu1.³⁰

1.5.1.5 Marcadores de genes candidatos para la virulencia de dermatofitos

Para una mejor comprensión de la patogenia de la dermatofitosis se requiere conocer sus genes y las proteínas que codifican. En un estudio genómico comparativo de dermatofitos, se encontró que los dermatofitos muestran diferentes comportamientos asociados según el huésped, su capacidad de reproducirse y de cursar la enfermedad. Por lo general el genoma de los dermatofitos es uniforme, aunque existen variaciones en segmentos genéticos que no están presentes en otros hongos que causan enfermedades en humanos.³⁰

Según este estudio, los dermatofitos presentan familias de genes de los dominios LysM, que son esenciales para la unión de quitina y carbohidratos. Los dermatofitos presentan genes para diferentes tipos de proteasas, que facilitan el crecimiento de los agentes infecciosos como consecuencia de la degradación de la queratina. Otros genes se encargan de codificar genes de quinasas y pseudoquinasas específicas de hongos, que inhiben la fosforilación de forma competitiva, lo que puede tener consecuencia en la transducción de la señal.³⁰

1.5.1.6 Invasión

Trauma o maceración usualmente por utilizar calzado no adecuado o apretado, son factores externos que facilitan y predisponen la penetración de dermatofitos. Dicha invasión se produce a partir de componentes fúngicos los cuales secretan proteasas, lipasas y ceramidasas, elementos que ayudan a la digestión de queratina, y que naturalmente convierten a la queratina en nutrientes para los dermatofitos. Generalmente, componentes de la pared celular fúngica, incluyendo β -glucanos, galactomananos y quitinas, muestran propiedades y efectos inhibitorios en la proliferación de queratinocitos, esto permite la invasión previa a una descamación del tejido queratinizado y la activación de la inmunidad mediada por células en respuesta a los estímulos previos descritos produciéndose inflamación en tejidos circundantes.⁴⁵

Una vez que los dermatofitos han cruzado a plenitud y penetrado en el área de lesión, estos unirán la elastina con la adhesina alterando la expresión genética de dichos componentes.⁴⁵

En un ambiente con propiedades de un pH alcalino, dos subtilisinas como lo es la Sub3 y 4, metaloproteasas de la familia fungalisina, específicamente la familia M36, la cual puede encontrarse en la base de datos de MEROPS son las endoproteasas principales secretadas por los dermatofitos en su primera línea de ataque.⁴⁵

Sin embargo, en ambientes con propiedades de un pH ácido, «se ha determinado que los dermatofitos secretan proteasas asparticas; endoproteasa, familia de las pepsinas; tripeptidil peptidasas, familia sedolisina; X-prolil peptidasas y carboxipeptidasas de la familia de las exoproteasas».⁴⁶

1.5.1.7 Respuesta inmunitaria del huésped

Los dermatofitos en su paso por producir invasión e infección encontrarán usualmente una variedad de respuestas inmunitarias del hospedador desde la más inespecífica, hasta respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.⁴⁵

En las líneas de defensa primarias, se encontrarán con mecanismos como la superficie epitelial en piel, la superficie de queratina en las uñas, péptidos antimicrobiales como defensinas, catelicidinas, proteínas S100, ácidos grasos fungoestáticos, y flora microbiana que competirán con los dermatofitos quienes no forman parte de la microbiota del área y son parte de la primera línea de defensa contra elementos fúngicos externos.⁴⁵

Generalmente, aparte de ser una barrera pasiva física en el área de lesión, los queratinocitos juegan un papel muy importante de forma que se encargan de expresar receptores genéticos para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos ajenos al organismo (PAMPs), entre estos se encuentran los receptores de lectina tipo C y múltiples receptores tipo Toll (TLRs) localizados usualmente en las superficies celulares como los TLR-1,2,4,5 y 6, sin embargo, también pueden encontrarse receptores en los endosomas celulares como el receptor TLR 2,3,4 y 9.⁴⁵

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) crean interacción con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que inducen e inician los procesos químicos y moleculares para diferentes respuestas inmunitarias por parte del huésped, se encuentran evolucionando de manera continua tanto la inmunidad innata como la inmunidad adquirida. Se conocen cuatro familias de PRRs que participan primordialmente en estas interacciones: Receptores tipo Nod y tipo Toll, receptores de lectina tipo C y receptores tipo RIG1.⁴⁵

El sistema de inmunidad innata tiene la propiedad y capacidad de poder monitorear si existe o no la presencia de estos microorganismos por medio de receptores de patrones de reconocimiento (PRRs) quienes tienen la función propia de enlazar tanto la inmunidad innata como la adaptativa del huésped sobre el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) para poder realizar la activación e inicio de la producción de citoquinas, reclutamiento celular, polarización de células T, B y linfocitos Natural Killer. La respuesta inmunitaria se produce y genera dependiendo del tipo de célula que se vea involucrada donde los Monocitos, macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y células endoteliales, fagocitan al hongo y lo destruyen en su totalidad.⁴⁵

Los receptores tipo Toll quienes tienen el papel de detectar y unirse a moléculas asociadas a patógenos fúngicos, queratinocitos y mananos contribuirán a la activación de procesos como: incrementar la proliferación para promover el efecto shedding, aumentar la secreción de péptidos antimicrobianos como las Beta defensinas, ribonucleasas 7, psoriasina, promoviendo de esta forma la inhibición del crecimiento de los dermatofitos, también incrementando la secreción de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa, interferón alfa, Interleucinas Beta 1, 18, 16 y 17 quienes servirán para la activación y regulación de la respuesta inmunitaria.⁴⁵

Uno de los procesos importantes de la respuesta mediada por el sistema inmunitario es la activación de un receptor de lectina tipo C, quien es denominado como Dectina 1 el cual se enlaza químicamente con los glucanos Beta 1 y 3 pertenecientes a los organismos fúngicos

para dar paso a activar la SYK-CARD9, proteínas de lectina tipo C encargadas de producir la señalización para la activación de defensas vía neutrófilos, macrófagos y células dendríticas quienes en su momento promoverán la activación en cascada de la interleucina 23, dando como resultado la producción, activación y la inducción de células T-ayudadoras (Th-17). Las células dendríticas por su parte maduran y promueven diferenciación celular de células T a subtipo de células Th-17 después de tomar las moléculas y complementos fúngicos del hongo.⁴⁵

Se ha asociado que las conidias de *T. rubrum*, en pacientes con infecciones fúngicas crónicas provocan en los macrófagos un incremento de la producción de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 10 sin la presencia de interleucina 12 u óxido nítrico como componentes proinflamatorios celulares, reduciendo moléculas coestimuladoras e inhibiendo la fagocitosis celular por lo tanto, cuando una conidia es digerida por algún complemento celular de la respuesta inmunitaria, el macrófago es incapaz de digerirla por lo que ésta continúa creciendo hasta producir una ruptura en la pared celular del macrófago y continuar su ciclo de invasión.⁴⁵

En el caso de *T. rubrum*, éste es reconocido por los queratinocitos cuando los PAMPs fúngicos son identificados por los receptores de reconocimiento, donde se inicia la activación del incremento en la expresión y transporte de receptores tipo TLRs como el receptor TLR2 a la superficie de los queratinocitos, esto aumenta las propiedades de reconocimiento, iniciando así la secreción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el interferón inducido por proteínas-10 y monocitos con quimiotaxis en proteínas-1.⁴⁵

En otros estudios, se ha estimado que, cuando existe una exposición crónica y constante en este caso, de 24 horas ante una conidia fúngica viable e intacta, esta ha inhabilitado la expresión los receptores TLR2 y 6, disminuyendo también la producción y acción de las defensinas 1 y defensina beta 2.⁴⁵

A pesar de producirse una leve y corta respuesta inmunitaria a consecuencia de los estímulos químicos que produce una infección activa por *T. rubrum*, éste es capaz de manipular y evadir las barreras del sistema inmune epitelial y sistémico por conidias inertes para sí de esta forma sobrevivir hasta que las condiciones para su germinación, invasión y crecimiento sean las más favorables y recurrir a infección del tejido. Varios dermatofitos han evolucionado y a su vez han aprendido a evadir las barreras innatas del sistema inmune del huésped, tal es el caso de los dermatofitos antropofílicos.⁴⁵

1.6 Manifestaciones clínicas

La onicomicosis es una afectación infecciosa muy prevalente en la población mundial en la que se ha subestimado la importancia. Esta infección puede causar dolor e incomodidad, así como problemas físicos, ocupacionales y psicológicos que pueden repercutir de gran manera en quien la padece. Para algunos de los pacientes una enfermedad ungueal responde únicamente a un inconveniente cosmético y no precisamente un problema médico, y es por eso que buscan un consejo de tipo estético, sin embargo, la onicomicosis puede dañar permanentemente a la uña y ser fuente de contagio a otras personas.^{23, 47, 48}

Las uñas dañadas por los hongos generalmente tienen un color blanco o amarillo; sin embargo, también pueden presentar una decoloración violeta, verde y negra de la placa ungueal. En algunos casos puede llegar a presentarse onicolisis y paquioniquia, las uñas de los pies son las más frecuentemente afectadas por los hongos, en general, de siete a diez veces más que las uñas de las manos.^{23, 47, 48}

También es inusual tener más de una uña de las manos afectadas y no tener concomitantemente afectación en uñas de los pies, al menos que el paciente tenga un proceso de inmunocompromiso o historia de traumatismo. A su vez cuando hay una afectación de onicomicosis, la tinea pedis está presente y en sí mismo ambas enfermedades constituyen un factor de riesgo entre sí y el agente infeccioso suele ser el mismo, tanto en las uñas como en los pies.^{23, 47, 48}

En 1972 Zaias propuso una clasificación clínica de onicomicosis siendo esta: subungueal distal y lateral, blanca superficial y proximal, pero esto ha venido cambiando debido a nuevos microorganismos y nuevas vías de invasión al huésped. Hay et al, revisó las clasificaciones clínicas, reconociendo siete tipos según su patrón de invasión.^{26, 47}

1.6.1 Onicomicosis distal y lateral subungueal

Es el subtipo clínico más común. La invasión fúngica comienza en el hiponiquio y progresa para involucrar distalmente y afectar la placa ungueal. El hongo migra de forma proximal en canales lineales. Este subtipo clínico es causado en general por *Trichophyton rubrum* y con menos frecuencia *Trichophyton mentagrophytes*. Algunos otros como *Scytalidium dimidiatum*, *Fusarium oxysporum* y *S. brevicaulis*, son hongos que también se han asociado con este problema.^{47, 49}

Clínicamente se presenta como amarillo decolorado, blanco o marrón. En ocasiones se ven afectadas una o ambas uñas grandes de los pies y también suele asociarse con tinea

pedis. La onicolisis y la paquioniquia son comúnmente asociados. La onicolisis distal puede ser el único signo.^{26, 47, 50}

Una posible presentación de este subtipo clínico debido a dermatofitos es el dermatofitoma, una acumulación subungueal de hifas y escamas que se presenta en forma lineal en bandas simples o múltiples de coloración blanco, amarillo, naranja o marrón, apenas alcanzadas por antifúngicos, que requieren escisión del área y tratamiento sistémico.^{47, 50}

Se ha descrito que la variedad más comúnmente observada en uñas de las manos y los pies es el tipo Distal/Lateral Subungueal causado por hongos dermatofitos.⁵¹

Los diagnósticos diferenciales son: onicolisis traumática (generalmente hiperqueratosis simétrica y subungueal) y psoriasis ungueal (hiperqueratosis difusa).⁵⁰

1.6.2 Onicomicosis superficial

La superficie superior de la placa de la uña se ve afectada por el hongo, especialmente *Trichophyton mentagrophytes*. Clínicamente se presenta como puntos o parches blancos en la superficie de la placa ungueal, los cuales se pueden raspar fácilmente.^{47, 49, 51} Con este patrón, esta afección clínica se divide en 4 grupos, siendo estos:

- Onicomicosis superficial clásica, causada por dermatofitos en personas saludables (*T. rubrum* y *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*).
- Onicomicosis Superficial causada por Mohos (*Fusarium spp*, *Aspergillus spp*, y *Acremonium spp*).
- Onicomicosis superficial en la Infancia (*T. rubrum*).
- Onicomicosis superficial asociado a VIH (*T. rubrum*).^{47, 49, 51}

En el pasado, el cambio pigmentario frecuentemente reportado era la coloración blanca o amarilla. Hoy se reconoce que la melanoniquia puede ocurrir tanto en la variable distal lateral como en la superficial por lo que «onicomicosis blanca superficial» puede ser restrictivo. La importancia de estos hallazgos es terapéutica ya que, con excepción de la forma clásica, el resto requiere tratamiento oral o combinado.²⁶

Los diagnósticos diferenciales incluyen fragilidad superficial de las uñas debido al uso prolongado de esmalte de uñas y leuconiquia transversal de la uña debido a un traumatismo.⁵⁰

1.6.3 Onicomicosis subungueal proximal

Se caracteriza por el inicio de la invasión en el eponiquio es decir se desarrolla cuando el hongo invade la superficie inferior del pliegue ungueal proximal en vecindad de la cutícula y

luego se extiende hacia distal. Este subtipo clínico es causado usualmente por *Trichophyton rubrum*, *Fusarium spp*, *C. albicans* y *Aspergillus spp*. Clínicamente se presenta como un área de leuconiquia en la placa ungueal proximal y que se desplaza en paralelo al crecimiento de las uñas. En general ocurre en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia. Su diagnóstico diferencial incluye paroniquia bacteriana aguda y psoriasis pustulosa de la uña.^{26, 47, 50, 51}

1.6.4 Onicomycosis endodónica

Es provocada por una infección micótica en la placa de la uña sin infección persé del lecho ungueal. Los principales agentes infecciosos son *Trichophyton violaceum* y *Trichophyton soundanense*. Clínicamente se caracteriza por parches lechosos en la placa de la uña, hendiduras y laminillas de división de color blanco lechoso. La placa de la uña está firmemente unida al lecho ungueal y la hiperqueratosis subungueal están ausentes. Este tipo de infección es poco frecuente. En el examen de histopatología, se observan hifas en la lámina asociadas a un lecho ungueal sin cambios inflamatorios, ni hiperqueratosis con un hiponiquio normal.^{26, 47, 50}

1.6.5 Onicomycosis distrófica total

Se caracteriza por la destrucción total de todo el aparato ungueal y es a menudo la etapa final de la onicomycosis causada por dermatofitos, mohos no dermatofitos o levaduras, que puede seguir cualquiera de los anteriores subtipos. Clínicamente se presenta con un aspecto severamente distrófico y desmenuzado con tinte amarillento, engrosado y muy friable.^{26, 47, 50, 51}

1.6.6 Onicomycosis mixta

Este tipo se caracteriza porque cada uña afectada o varias uñas en un mismo individuo pueden presentar más de un patrón de infección; siendo las más frecuentes juntas subungueal proximal y superficial, distal y lateral y superficial.²⁶

1.6.7 Onicomycosis secundaria

Presentada como complicación de diferentes enfermedades, como por ejemplo la psoriasis, la distrofia traumática o la queratodermia. En esta es difícil diferenciar los cambios por hongos como otras causas.²⁶

Se han descrito infecciones subcutáneas y diseminación sistémica por dermatofitos en onicomycosis, diseminación linfática de onicomycosis por *S. hyalinum* en un paciente con trasplante renal, y diseminación hematogena de onicomycosis por *Fusarium spp* en pacientes neutropénicos, acompañados de celulitis.²⁶

1.7 Complicaciones de la onicomycosis

La onicomycosis es la enfermedad más frecuente de la uña, causa múltiples complicaciones tanto a corto como a largo plazo afectando múltiples áreas de la vida personal dividiéndose en físicas, fisiológicas y psicológicas.^{37, 52}

Una de las características principales para el desarrollo de complicaciones es la cronicidad de la enfermedad, aumentando si se presentan factores de riesgo asociados tales como diabetes, enfermedades inmunosupresoras como VIH. Otro factor asociado con frecuencia en el desarrollo de complicaciones por onicomycosis es el uso de medicamentos inmunosupresores sobre todo en personas que viven en estratos sociales bajos.^{37, 52, 53}

1.7.1 Fisiológicas

Muchas de las complicaciones se deben al daño del lecho ungueal y la destrucción de la barrera cutánea. Esto provoca alteraciones y complicaciones como enfermedad arterial periférica, tromboflebitis, disminución de la movilidad del miembro afectado, celulitis, y, en algunos casos graves, podría provocar sepsis por la diseminación del patógeno por vía hematológica, principalmente por *Trichophyton rubrum*.^{52, 54-56}

La edad adulta, diabetes mellitus no controlada y enfermedades inmunosupresoras se asocian con el apareamiento de estas complicaciones. La onicomycosis puede causar exacerbación de pie diabético y apareamiento de enfermedad arterial periférica.^{52, 54, 56, 57}

1.7.2 Psicológicas

La onicomycosis afecta de forma negativa la vida emocional de quienes la padecen, desde este punto de vista puede provocar vergüenza, pérdida de la confianza y autoestima, ansiedad y depresión.^{52, 57}

Se ha demostrado que al comparar personas afectadas con onicomycosis y su grupo control, existe una diferencia bastante significativa en la salud mental, interacciones sociales y en la percepción de la apariencia física.⁵²

A mayor número de uñas afectadas, hay mayor efecto en el contexto psicosocial. La calidad de vida se ve afectada en mayor proporción, dependiendo de la ubicación de la onicomycosis. En los pies el efecto psicosocial es menor, a pesar de que afecta más física y fisiológicamente.^{52, 57}

Dando a conocer las generalidades de onicomycosis, implementando la epidemiología y etiología, se puede abordar de manera efectiva el diagnóstico clínico y microbiológico con la

finalidad de proporcionar un tratamiento individualizado, disminuyendo el impacto psicosocial y físico, lo cual se discutirá en el capítulo siguiente.

CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL

SUMARIO

- Diagnóstico
- Avances terapéuticos en onicomicosis
- Técnicas de mejora en la penetración del tratamiento antifúngico
- Prevención
- Factores asociados al fallo terapéutico

El diagnóstico adecuado del patógeno causal de onicomicosis permite abordar el tratamiento de manera individualizada y focalizada. Actualmente se cuenta con diversos medicamentos aprobados por la FDA, junto a otras terapias que hacen la penetración del antifúngico al lecho ungueal más efectiva, logrando así una mejor tasa de curación; la prevención es importante debido al alto costo del tratamiento y tasas de curación incompleta.

2.1 Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico tradicionales y estándar de oro es el examen microscópico directo y el cultivo de hongos, aunque un examen clínico acucioso es el primer y más importante paso en el diagnóstico de las dermatofitosis. La importancia radica en identificar el microorganismo específico que causa la onicomicosis y permite proporcionar un mejor tratamiento, incluso en las causadas por mohos no dermatofitos, los cuales presentan una pobre respuesta al tratamiento convencional.^{33, 58, 59}

Gupta, et al desarrollaron una serie de criterios para el diagnóstico de onicomicosis no dermatofita. Se deben de cumplir tres de los seis criterios para establecer el diagnóstico: identificación de elementos fúngicos en el examen microscópico, aislamiento del moho en el cultivo, aislamiento sin dermatofitos, hallazgos consistentes en cultivo repetitivo, recuento de inóculo y la presencia de elementos fúngicos en el examen histopatológico.⁶⁰

2.1.1 Dermatoscopia

El dermatoscopio, una herramienta utilizada frecuentemente por dermatología, en particular en el contexto de la supervisión de los nevos, puede permitir en ciertos casos evaluar hongos, la presencia de una apariencia visible «espiculada» en las uñas, especialmente durante lesiones superficiales o disto lateral, se asociaría con mucha positividad para onicomicosis. Aunque lo más importante es la realización del examen micológico.⁶¹

Es utilizada satisfactoriamente para diferenciar la onicomicosis de onicólisis traumática, así como de la melanoniquia. El patrón encontrado con más frecuencia, consistente con un

diagnóstico de onicomicosis es un borde proximal con flecos en el área de la onicólisis. Otro patrón típico son las estrías longitudinales, caracterizado por rayas verticales de diferentes colores en el área onicolítica que se asemeja a una aurora boreal. La decoloración puede ser distribuida alrededor de estrías o parches. Además, puede tener una apariencia ruinoso, definida como subungueal hiperqueratosis y escombros.⁶²

En casos de melanoniquia fúngica, la dermatoscopia puede mostrar bandas redondeadas proximalmente y cónicas distalmente. Otras características dermatoscópicas importantes presentes en la melanoniquia fúngica son: color amarillo o patrones multicolores no longitudinales homogéneos o patrones inversos triangulares, queratosis subungueal, rayas blancas o amarillas y escamas en la placa de la uña, y, rara vez se ven patrones longitudinales y signo pseudo-Hutchinson.⁶²



Figura 2.1. Dermatoscopia de onicomicosis. A. Márgen proximal con flecos de la onicólisis. B. Decoloración amarillo-naranja-marrón en las estrías longitudinales (el desvanecimiento imita aurora boreal). C. Distribución de la decoloración en estrías longitudinales o áreas redondas. D. Aspecto en forma de ruina de las escamas subungueales color blanco-amarillo-naranja. Fuente: Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 80 (4): 853-867. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32187-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32187-X/fulltext) **Ver anexo 3, paso 3.**



Figura 2.2. Dermatoscopia de melanoniquia fúngica. A. Diferentes colores de decoloración de uñas, incluyendo negro, amarillo, blanco y naranja. B. Decoloración negra, blanca, amarilla y naranja de escamas subungueales. Fuente: Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 80 (4): 853-867. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32187-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32187-X/fulltext) Ver anexo 3, paso 3.

La dermatoscopia ungueal es cada vez más utilizada en la evaluación de las enfermedades ungueales. Ha agregado nuevas dimensiones al diagnóstico de innumerables enfermedades, es una herramienta rápida, no invasiva y altamente efectiva que debe ser considerada como el primer paso en el diagnóstico de onicomicosis.⁶³

El examen microscópico con solución de Swartz-Lamkins (KOH 20% + tinta Parker negra) y el cultivo usando agar Sabouraud han sido los métodos de elección en el diagnóstico de la onicomicosis.⁶⁴

2.1.2 Biopsia ungueal

La biopsia ungueal es el método que permite determinar la presencia de elementos estructurales fúngicos, el tipo de microorganismo causal (dermatofitos, mohos no dermatofitos o levaduras) y el grado de invasión de estas estructuras dentro de la uña. La biopsia ungueal incrementa la sensibilidad del diagnóstico de onicomicosis, el cual llega hasta un 97% al combinar la biopsia ungueal, el examen directo con hidróxido de potasio y el cultivo.⁶⁵

En relación a su validez y eficacia, en el año 2019 se llevó a cabo el primer estudio en Colombia que evaluó la utilidad de la biopsia ungueal en el diagnóstico de onicomicosis, en el cual se determinó que esta prueba diagnóstica permite discriminar entre la invasión y colonización fúngica del aparato ungueal, con coeficientes de sensibilidad y especificidad mayores del 70%, cocientes de probabilidad positivo superior a 4 y negativos menos a 0.35, así como una proporción de pacientes correctamente diagnosticados mayor del 70%.⁶⁵

En el criterio de desempeño, la utilidad de la prueba fue mayor para las biopsias positivas que para las biopsias negativas. Según Velásquez-Agudelo, un valor positivo permite confirmar la infección con mayor seguridad, mientras que un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico, resultando así en un valor predictivo negativo bajo.⁶⁵

2.1.2.1 Toma de muestras

La preparación previa de los pacientes es crucial para el éxito de la prueba.⁶⁶ Las muestras deben ser obtenidas con al menos 4 a 6 días de suspensión del uso de medicamentos antifúngicos, con el fin de evitar obtener resultados falsos negativos.⁶⁷ Para la extracción de la muestra se debe realizar limpieza y desinfección del área afectada con solución de alcohol etílico 70%, con la ayuda de una gasa estéril, en condiciones de máxima asepsia. Con la cuchilla de Martini se debe acceder a la zona más profunda de la lámina ungueal, descartando el primer raspado.⁶⁶

La muestra debe depositarse en una placa de Petri estéril, identificada correctamente. Si bien el tamaño de la muestra debe ser abundante para evitar falsos negativos, esta debe estar lo más fraccionada posible para que se pueda eliminar la queratina con facilidad.⁶⁶

2.1.2.2 Examen microscópico

Este método permite detectar la presencia de hongos por inspección visual.³ La muestra obtenida debe montarse en un portaobjetos con una gota de solución de KOH en concentración desde el 10 al 40%. El hidróxido de potasio en la solución actúa como un detergente, disolviendo la queratina. Este proceso puede ser catalizado con calor directo, utilizando un mechero de Bunsen. Para una mejor visualización puede utilizarse un colorante como el azul de lactofenol o tinta azul Parker.⁶⁶

La experiencia permite diferenciar adecuadamente microorganismos fúngicos dermatofitos, manifiestos como hifas hialinas, tabicadas y ramificadas. Las levaduras pueden distinguirse como blastoporos ovalados y pseudohifas.⁶⁶

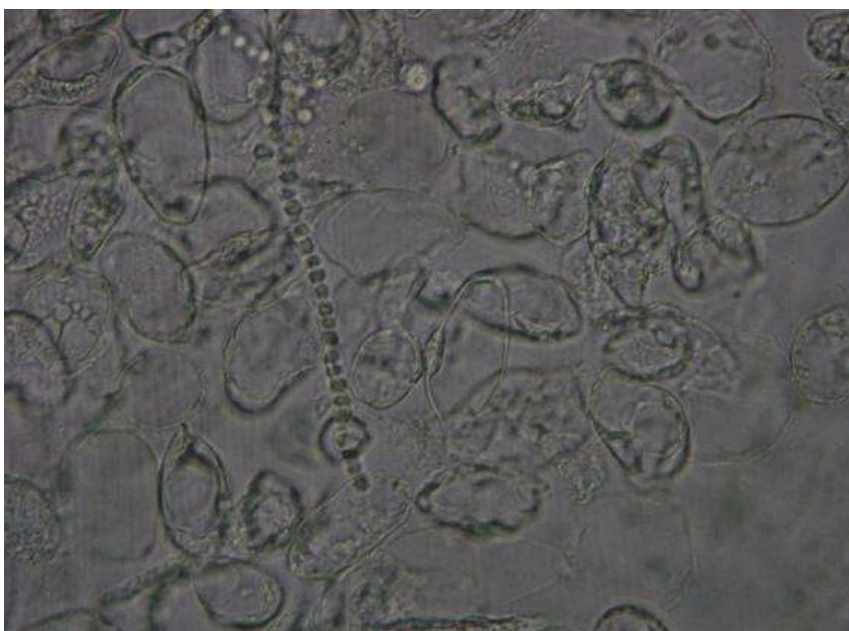


Figura 2.3. Visualización al microscopio de arthroconidias (*T. rubrum*) en KOH a 40 aumentos (imágenes cedidas por cortesía de Luis Alou). Fuente: Pérez Calonge JJ, Casado Hernández I, Nuño FS. Técnica de examen directo de la onicomycosis mediante microscopía con hidróxido de potasio. Rev Esp Podol [en línea]. 2017 [citado 4 Jul 2020]; 28 (1): 46-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210123817300026?via%3Dihub> **Ver anexo 3, paso 4.**

2.1.2.3 Cultivo

El medio selectivo para el cultivo en el diagnóstico de la onicomycosis es el agar de dextrosa Sabouraud, el cual es selectivo para dermatofitos y levaduras e inhibe el crecimiento bacteriano, por lo que se prefiere sobre otros medios como el agar de Kimming.^{66, 67} Estos cultivos requieren aproximadamente 5 semanas a temperatura constante de 37°C para el crecimiento fúngico. Ambos agares contienen cloranfenicol (50 mg/L) y estreptomycin (40,000 IE/L), sin embargo, puede agregarse cicloheximida en concentración 400 mg/L con el objetivo de bloquear el crecimiento de mohos no dermatofitos.⁶⁷

La experiencia en el diagnóstico de la onicomycosis es que muchos casos que son clínicamente evidentes no se confirman mediante cultivos, por la presencia de células fúngicas desvitalizadas por problemas de viabilidad inertes de la uña, que da lugar a hifas aberrantes incapaces de crecer en los medios de cultivo.⁶⁴

2.1.3 Diagnóstico molecular

2.1.3.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR)

Las técnicas de diagnóstico molecular permiten la identificación de ADN de los patógenos bacterianos utilizando cantidades menores de muestra con las que podría ser muy

difícil obtener un resultado a través del cultivo o la microscopía óptica directa.⁶⁸ La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es una prueba *in vitro* de amplificación del ADN de los patógenos que permite obtener millones de copias de una secuencia específica.⁶⁷ La RT-PCR es un método confiable y rápido cuyos resultados pueden ser obtenidos en menos de 24 horas, en contraste con el promedio de 21 días de los cultivos convencionales.⁶⁸

2.1.3.2 Espectroscopía Raman

Es una técnica óptica basada en la dispersión de luz inelástica resultante de vibraciones moleculares. La dispersión Raman es un evento entre dos fotones; implica el cambio en la polarización de la molécula en relación con su energía vibracional y genera una composición específica y química formando una huella digital molecular de la muestra estudiada. Esta técnica proporciona amplia información fisicoquímica para permitir un análisis a detalle de la composición tisular a nivel molecular.⁵⁹

2.1.4 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Es una técnica no invasiva de imágenes transversales de tejidos vivos en escala de micras, en tiempo real, basada en la medición interferométrica del retraso del tiempo de eco y la magnitud de un haz de luz láser infrarrojo de baja potencia disperso hacia atrás. La luz emitida desde la fuente se divide en dos haces que luego se combinan para producir una señal de interferencia.⁵⁹

Un haz se dirige al tejido de muestra y reflejado por la estructura interna, mientras que el otro golpea un espejo de referencia. Esta técnica tiene la capacidad de discriminar alteraciones elusivas en la muestra para la detección temprana, hacer diagnóstico de infecciones fúngicas y evaluar intervenciones terapéuticas. El escaneo con tomografía de coherencia óptica dura solo unos segundos y no causa molestias al paciente.⁵⁹

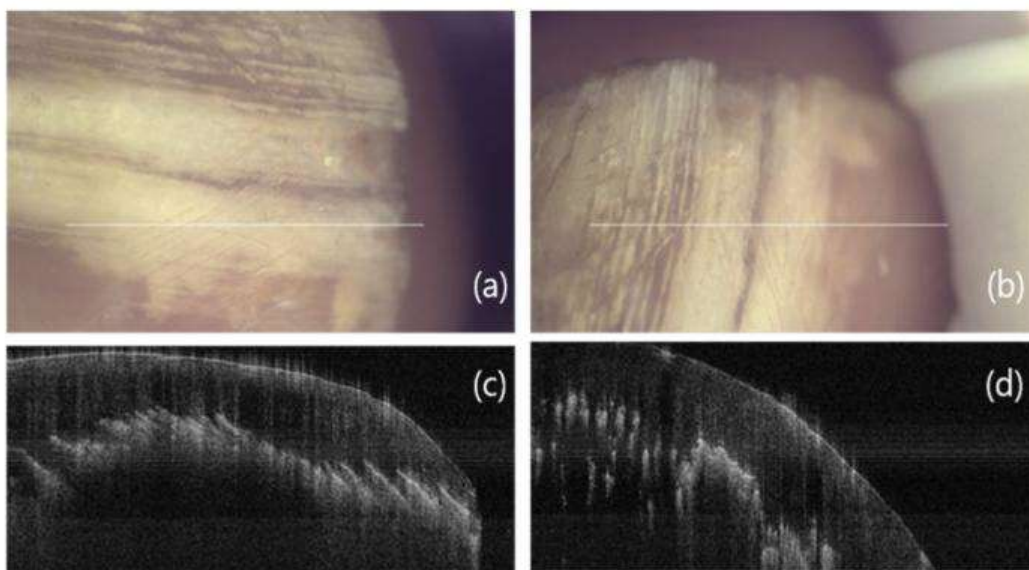


Figura 2.4. Imágenes ópticas (a, b) y OCT (c, d) de uñas infectadas por *T. rubrum* (confirmado por cultivo mediante KOH y microscopía directa). Fuente: Petrokilidou C, Gaitanis G, Bassukas I, Velegraki A, Guevara E, Vardaki M, et al. Emerging optical techniques for the diagnosis of onychomycosis. Applied sciences [en línea]. 2020 [citado 3 Jul 2020]; 10 (7): 2340. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/7/2340> Ver anexo 3, paso 4.

2.1.5 Microscopía de escaneo láser confocal (CLSM)

Es una técnica de reflexión de luz basada en un filtro espacial para bloquear la luz fuera de foco mientras la luz ilumina la muestra, un microscopio confocal enfoca un haz a un nivel de profundidad cada vez más estrecho, logrando una profundidad de enfoque altamente confinada, suprimiendo efectivamente la luz de los planos desenfocados y reconstruyendo la imagen en 3 planos.⁵⁹

Complementa a la microscopía convencional captando detalles ultraestructurales. En la microscopía convencional, la calidad de la imagen puede verse seriamente afectada por los artefactos que se originan a partir de la fijación y el seccionamiento de la muestra; mientras CLSM ofrece imágenes de alta resolución permitiendo la visualización del tejido en secciones consecutivas paralelas a la superficie de la muestra.⁵

2.2 Avances terapéuticos

2.2.1 Antifúngicos actuales para el tratamiento en onicomycosis

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, «Food and Drugs Administration» (FDA), requiere tópicos importantes para valorar la eficacia del tratamiento los cuales se basan en el examen clínico, cultivos y tinciones negativas. La elección del tratamiento se basa en 3 criterios en los que se encuentra el tipo, la causa y la gravedad de la onicomycosis; efectividad de los antifúngicos; y características propias del paciente como lo son: edad,

presentación clínica, tiempo de evolución de la infección y factores que contraindiquen el uso del tratamiento.⁶⁹⁻⁷¹

El objetivo de la terapia en onicomicosis es la eliminación de la infección fúngica y la restauración de la uña para un crecimiento adecuado. Los pacientes suelen considerar largo el proceso de tratamiento, esto debido a que el crecimiento de las uñas en los pies es de 1 a 2 mm por mes y en las manos es de 2 a 3 mm por mes con lo que se demora aproximadamente 7 a 10 meses en restaurar por completo; para lo cual es conveniente tomar fotografías cada 15 días para evaluar el progreso y así lograr una mejor satisfacción del paciente. Se debe advertir a los pacientes que en algunas ocasiones la curación clínica total no se podrá conseguir, como en la onicomicosis grave, enfermedad ungueal secundaria, inmunosupresión o trauma previo con daño permanente en la matriz/lecho ungueal.^{69, 70, 72}

La onicomicosis es una enfermedad crónica y de difícil tratamiento por lo que su abordaje debe ser individualizado con un adecuado diagnóstico clínico y micológico; además de considerar los siguientes factores: del agente infeccioso; del paciente grado de afectación ungueal, historial clínico, comorbilidades, tratamientos previos, medicamentos asociados; de la terapia a establecer efectos adversos, costo y preferencias.^{69, 70, 73}

Hasta la fecha, hay diversos estudios sobre mejores tratamientos de onicomicosis, en algunos casos sin importar la comorbilidad que tenga el paciente o la gravedad de la afección de uñas; estos métodos si bien, pueden ayudar al paciente a tener un mejor estilo de vida también tienen un alto costo económico, puesto que no en todos los países se han desarrollado estos nuevos métodos de tratamiento. Para iniciar con los métodos actuales del tratamiento de onicomicosis, es necesario recordar los tratamientos que se han venido utilizando desde su descubrimiento, tales como los medicamentos sistémicos y tópicos, en la tabla 2.1 se muestran los criterios para la selección de la vía de administración del medicamento.⁷⁴

Tabla 2.1 Indicaciones de terapia oral y tópica en el tratamiento de onicomicosis.

Indicaciones de terapia oral	Indicaciones de terapia tópica
Onicomicosis proximal	Onicomicosis superficial
Onicomicosis subungueal distal lateral (DLSO) que afecta >50% de la superficie de la placa de la uña con afectación de la matriz y grosor de la uña >2mm	Onicomicosis subungueal distal lateral (DLSO) que afecta <50% de la superficie de la placa de la uña sin afectación de la matriz y grosor de la uña <2mm
>3 a 4 uñas afectadas	3-4 uñas afectadas
Factores pronósticos pobres	Para prevenir las recurrencias o reinfección
	Contraindicación de terapia Oral

Fuente: elaboración propia a partir de Carrillo-Muñoz A, Tur-Tur C, Hernández-Molina J, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. Rev Iberoam Micol [en línea]. 2010 [citado 1 jul 2020]; 27 (2): 49-56. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2010-27/049056.pdf>
 Meseguer-Yebra C, Bordel M, Cardeñoso M. Tratamiento de las onicomicosis. ¿Tópico o sistémico? FMC [en línea]. 2013 [citado 1 jul 2020]; 20 (9): 537-546. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207213706558?via%3Dihub>
 Widaty S, Miranda E, Bramono K, Menaldi S, Marissa M, Oktarina C, et al. Prognostic factors influencing the treatment outcome of onychomycosis Candida. Mycoses [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 63 (1): 71-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.13018>

2.2.2 Terapia sistémica aprobada por la FDA

Los medicamentos sistémicos actualmente son preferidos para tratar onicomicosis debido a su bajo costo y accesibilidad. Los tratamientos sistémicos antifúngicos actuales persisten por más de 6 meses tras su suspensión en la matriz ungueal, considerándose así regímenes de tratamiento más cortos que años atrás.^{69, 74} Las dos opciones principales para la terapia oral son:

2.2.2.1 Terbinafina

Es una alilamina que inhibe la escualeno-epoxidasa con actividad de amplio espectro contra dermatofitos, así como cierta actividad contra hongos no dermatofitos (NDM) y *Candida spp.* Actualmente la terbinafina se encuentra aprobada por la FDA para tratar la onicomicosis causada por dermatofitos, administrando 250 mg diarios por vía oral durante 6 semanas

enfocando el tratamiento en las uñas de manos y una duración de 12 semanas para las uñas de los pies.^{69, 70, 74 - 78}

Se detecta en la zona distal de la uña desde la primera semana del inicio del tratamiento hasta 40 semanas después de la suspensión. Las tasas de curación micológica rondan, según los estudios, entre un 79% y 70%, y las tasas de curación completa se aproximan entre 59% y 38% para las uñas de las manos y los pies respectivamente.^{69, 70, 74 - 78}

Kreijkamp-Kaspers S, et al [2017] Realizaron un metaanálisis donde encontraron evidencia de alta calidad de que la terbinafina es más eficaz que el placebo para alcanzar la curación clínica, demostrado con los datos estadísticos: RR 6.00, intervalo de confianza (IC) del 95%: 3.96 a 9.08 (8 estudios, 1006 participantes) y para curación micológica: RR 4.53, 95 % CI 2.47 a 8.33 (8 estudios, 1006 participantes).⁷⁹

Estudios recientes han evidenciado que la terbinafina tiene una mejor respuesta en terapia continua, comparada con la terapia intermitente, se asocia con una tasa de curación clínica y micológica más alta en comparación con los azoles. En una revisión sistemática de 12 artículos se observó que la terbinafina es más eficiente que el itraconazol, además por la disminución de las interacciones medicamentosas es preferido este medicamento.^{80- 82}

En un estudio sistemático donde se administraron pulsos de terbinafina y terbinafina continua, indicaron que existe un 1.1 veces mayor fracaso terapéutico con pulsos; y evidenciaron una respuesta 13 veces menor al tratamiento con pulsos que con terbinafina continua.⁸³

El uso de terbinafina se encuentra limitado por presentar efectos secundarios raros que conciernen a efectos potencialmente graves en los pacientes. La tasa de efectos secundarios para terbinafina es de aproximadamente un 10%, siendo los más comunes: malestar intestinal y náuseas. Se han descrito eventos ocasionales que ocurren en <0.01% de los pacientes incluyendo daño hepático, neutropenia severa, lupus cutáneo y sistémico, ageusia prolongada y necrólisis epidérmica tóxica.^{69, 70, 74, 75, 78, 84}

Otros efectos secundarios comunes que pueden presentarse son cefalea y erupción cutánea, que rara vez requieren la interrupción de la medicación. Su biodisponibilidad es similar si se administra en ayunas o previo a un tiempo de comida. Está clasificada como categoría B en el embarazo. Existen escasos datos sobre la toxicidad en el embrión humano, por lo tanto, el tratamiento de la onicomicosis con terbinafina es seguro en etapas posteriores al parto y a la lactancia, ya que también existe evidencia que se excreta en la leche materna.^{69, 70, 74, 75}

El aclaramiento de terbinafina se reduce en pacientes con disfunción hepática y/o renal. La terbinafina inhibe la isoenzima CYP450, sin embargo, se ha reportado un número limitado de interacciones farmacológicas.^{69, 70, 74, 75}

Debido a que es un medicamento con alto riesgo de hepatotoxicidad la FDA recomienda la medición de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, así como el monitoreo de pruebas séricas, el cual debe ser individualizado basado en el historial clínico del paciente.^{69, 74 75, 78}

2.2.2.2 Itraconazol

El itraconazol es un antifúngico triazólico que bloquea la biosíntesis de ergosterol inhibiendo la 14 α -desmetilasa. Presenta una buena actividad antifúngica frente a dermatofitos, hongos no dermatofitos y levaduras. Al ser altamente lipofílico, puede persistir en la uña hasta 6-9 meses después de la finalización del tratamiento. Puede usarse en terapia continua o intermitente. Presenta mejor absorción a nivel gástrico cuando se administra con alimentos grasos y pH ácido.^{69, 70, 75, 84}

Kreijkamp-Kaspers S, et al. [2017] realizaron un metaanálisis donde encontraron evidencia de que los azoles fueron más efectivos que el placebo para lograr la curación clínica, con los siguientes valores estadísticos: RR 22.18, IC del 95%: 12.63 a 38.95 y curación micológica: RR 5.86, IC del 95% 3.23 a 10.62 (9 estudios y un total de 3440 participantes). Hubo un poco más de eventos adversos en el grupo de tratamiento con azoles, los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, dolor abdominal, hipertrigliceridemia y transaminasas elevadas, pero la diferencia probablemente no fue significativa (RR 1.04, IC 95%: 0.97 a 1.12; 9 estudios, 3441 participantes, evidencia de calidad moderada).⁷⁹

La dosis recomendada es de 200 mg al día por 12 semanas para uñas de los pies. Para las uñas de las manos se recomiendan pulsos de dos ciclos de 200 mg 2 veces al día por una semana, alternando 3 semanas sin tratamiento. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.^{42, 69, 83}

En un estudio realizado a 90 personas, a quienes se les dividió en dos grupos: al grupo A se le administró pulsos de 200 mg 2 veces al día por una semana al mes hasta completar 3 pulsos. El grupo B se subdividió en 2 grupos, al primer grupo se le administró 200 mg una vez al día y al segundo 200 mg 2 veces al día por semana, hasta completar 6 pulsos. No se

determinó una diferencia significativa entre ambos grupos B, sin embargo, la tasa de curación fue considerablemente mayor en el grupo B con relación al A.⁸⁵

El itraconazol está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Es un inhibidor potente del citocromo P3A4 y por lo tanto puede conducir a niveles peligrosamente altos de diversos medicamentos cuando se administran concomitantemente. Es estrictamente contraindicado para la administración conjunta con al menos 25 medicamentos incluyendo estatinas, en la tabla 2.2 se muestran las interacciones medicamentosas de los principales antifúngicos orales. Otros efectos adversos incluyen elevación de las pruebas de función hepática, disminución del recuento de glóbulos blancos, elevación triglicéridos y nefrotoxicidad, sin embargo, en pacientes jóvenes y sanos es una alternativa de tratamiento viable. Está clasificado como categoría C por lo que no se recomienda su utilización terapéutica en el embarazo ni durante lactancia materna.^{69, 70, 75, 84}

Tabla 2.2 Interacción farmacológica en los principales antifúngicos vía oral

Terbinafina	Itraconazol	Fluconazol
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Betabloqueadores ▪ Antiarrítmicos ▪ Antidepresivos tricíclicos. ▪ Inhibidores de la recaptación de serotonina. ▪ Inhibidores de la monoaminooxidasa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiarrítmicos ▪ Estatinas ▪ Antihipertensivos ▪ Benzodiacepinas ▪ Opioides ▪ Antipsicóticos ▪ Vasoconstrictores 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiarrítmicos ▪ Antipsicóticos ▪ Antihistamínicos

Fuente: elaboración propia. Información tomada de Meseguer-Yebra C, Bordel M, Cardeñoso M. Tratamiento de las onicomycosis. ¿Tópico o sistémico? FMC [en línea]. 2013 [citado 1 jul 2020]; 20 (9): 537-546. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207213706558?via%3Dihub>

Stein L, Rosen, T. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention strategies. Semin Cutan Med Surg [en línea]. 2016 [citado 2 jul 2020]; 35 (3S): 1-20. Disponible en:

https://www.globalacademycme.com/sites/default/files/documents/cme_activity/scms_supl_onychomycosis0316_v7_web.pdf

2.2.3 Terapia tópica aprobada por la FDA

La terapia tópica es la más usada, debido a los bajos riesgos de efectos secundarios en comparación a los medicamentos de uso sistémicos e interacciones con otro tipo de drogas, así como evitar el monitoreo de laboratorio para evaluación de la afectación hepatorenal. No existen pautas estrictas para el uso de la monoterapia tópica; sin embargo, la eficacia del tratamiento mejora al tratar de forma temprana y en conjunto con tratamiento para tinea pedis,

si estuviera presente. Una limitación importante en el uso de los medicamentos tópicos nuevos es su alto costo, en la tabla A.3 en anexos se muestran los principales medicamentos utilizados con dosificación.^{69, 70, 86-88}

2.2.3.1 Ciclopirox

El ciclopirox es un derivado de la hidroxipiridona con acción fungicida, que inhibe las enzimas dependientes de metales trivalentes (Fe³⁺, Al³⁺) que son las responsables de la degradación de los peróxidos en el hongo, responsables de destruir la estructura celular del hongo. Posee una cobertura de amplio espectro contra dermatofitos, *Candida spp.*, algunos hongos no dermatofitos (NDM), bacterias gram-positivas y negativas.^{69, 70, 75, 78, 87, 88}

Se aprobó el uso de ciclopirox al 8% en presentación de laca por la FDA para el tratamiento de la onicomicosis leve a moderada de manos y pies.^{69, 70, 75, 78, 87, 88}

Cuando se aplica diariamente sobre la lámina ungueal, en 5 mm alrededor y bajo el límite de la uña durante 6 a 12 meses concomitante al desbridamiento de uñas de los pies, a las 48 semanas las tasas de curación micológica se aproximan a un 29% al 36% y las tasas de curación completa se aproximan a un 5.5% al 8.5%.^{69, 74}

Una revisión sistemática de 8 estudios en el año 2020 evidenció una tasa aproximada de curación micológica del 88%, curación completa del 68% con uso de terapia combinada con terbinafina; una tasa de curación micológica aproximadamente del 58% usando técnicas de mejora en penetración; sin embargo, en otros estudios se ha determinado una tasa de curación micológica del 29% como monoterapia.^{89, 90}

Los efectos adversos fueron localizados e incluyeron ardor, eritema periungueal y reacciones en el sitio de aplicación. Si bien se clasifica como categoría B de embarazo de la FDA, debido a la falta de datos de embriotoxicidad humana y porque se desconoce si se excreta en la leche materna, el tratamiento idealmente debe posponerse en mujeres embarazadas y durante la lactancia.^{69, 74, 75, 87, 88}

2.2.3.2 Efinaconazol

El efinaconazol es un triazol que inhibe la enzima lanosterol 14a-desmetilasa y con cobertura contra dermatofitos, no dermatofitos y *Candida spp.* Se ha demostrado su eficacia tanto in vitro como in vivo. Su aplicación ha demostrado ser eficaz tanto en onicomicosis como en tinea pedis. Su baja afinidad de queratina contribuye a su mejor absorción a través de la placa ungueal, su fórmula de baja tensión superficial proporciona una buena humectación, brindándole propiedades que permiten el suministro del fármaco tanto a través como debajo de

la uña. Por su potente actividad antifúngica, su erradicación completa puede darse en algunos casos de 7 a 14 días. Sus efectos adversos son limitados al área de aplicación.⁹¹⁻⁹⁴

La solución de efinaconazol al 10% fue aprobado por la FDA en junio de 2014 para el tratamiento de onicomicosis causados por *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*, con tasas de curación micológica de aproximadamente entre 53.4% ya 55.2%, así como tasas de curación completa que alcanzan entre 15.2% y 17.8%.^{69, 70, 75, 78, 87}

Recientemente se describió la finalización de la etapa III en ensayos clínicos donde se ha demostrado una mejoría en 1460 pacientes respecto al placebo de 18.5% comparado al 4.7%, respectivamente ($p < 0.001$) a las 48 semanas.^{69, 70, 75, 78, 87, 88}

Los efectos adversos se limitaron a las reacciones en el lugar de aplicación y las uñas encarnadas. Está clasificada como categoría C de embarazo debido a la embriotoxicidad en ratas y debe evitarse en mujeres embarazadas. Si bien se desconoce si se excreta en la leche humana, se encontró en la leche de ratas lactantes que recibieron dosis subcutáneas repetidas, por lo tanto, debe evitarse en mujeres en período de lactancia.^{69, 75, 87}

2.2.3.3 Tavaborole

Es un antifúngico aprobado por la FDA en 2014 que inhibe la síntesis de proteínas a través de la ARN sintetasa de transferencia de aminoacilo fúngica. Tiene actividad amplio espectro contra dermatofitos, no dermatofitos y *Candida spp.* La solución de tavaborole al 5% es usada para el tratamiento de la onicomicosis pies causada por *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.^{69, 75, 78, 87}

Se ha descrito que las tasas de curación micológica rondan entre 31.1% y 35.9% y las tasas de curación completa fueron 6.5% y 9.1%.^{69, 75, 78, 87}

El medicamento penetra sin dañar la lámina ungueal e inhibe el crecimiento de *Trichophyton rubrum* en un modelo no vivo. Los efectos secundarios son locales, siendo los más comunes: exfoliación, eritema y dermatitis. Está clasificado como categoría en el embarazo C, De forma que al no existir datos de embriotoxicidad humana y se desconoce si se secreta en la leche humana, se debe tener precaución con las mujeres embarazadas y lactantes.^{69, 75, 78, 87}

2.2.4 Terapias off-label (no aprobados por la FDA)

2.2.4.1 Pulsos de terbinafina

Se ha evidenciado mediante estudios farmacocinéticos que la terbinafina puede ser detectada en el lecho ungueal en concentración superior a las concentraciones inhibitorias

mínimas para dermatofitos después de las 36 semanas de tratamiento. Los pulsos han sido propuestos para disminuir los efectos secundarios del uso continuo de terbinafina.⁹⁵

Zaias and Rebell han descrito que se ha notado una considerable eficacia utilizando terapia de pulsos de terbinafina para el tratamiento de la onicomicosis distal subungual, determinaron que la terapia de pulsos de terbinafina en un régimen de 500mg diarios por una semana cada 3 meses resulto una alternativa potencialmente eficiente para el tratamiento contra dermatofitos.⁹⁵

Otros estudios han sugerido una terapia intermitente administrando 4 semanas de terbinafina seguidas de 4 semanas sin tratamiento y al finalizar nuevamente 4 semanas de terbinafina.⁹⁵

La dosis estándar para pulsos de terbinafina es de 250 a 500 mg por día, durante 7 días al mes, en 2 o 3 ciclos para uñas de las manos y 3 a 4 ciclos para uñas de los pies. Es uno de los tratamientos de elección de onicomicosis con recientes estudios de metaanálisis que han demostrado una mejor eficacia. Sin embargo, algunos estudios continúan mencionando la preferencia de terbinafina continua en relación con los pulsos de terbinafina.^{69, 73, 82}

2.2.4.2 Fluconazol

El fluconazol actúa inhibiendo el lanosterol 14 alfa demetilasa y es efectivo contra dermatofitos, *Candida spp* y algunos dermatofitos, es aprobado para el tratamiento de la onicomicosis en Europa, sin embargo, sigue sin ser autorizado en America. El fluconazol posee una ventaja sobre el itraconazol en su absorción, ya que no depende del pH gástrico, Se reporta una eficacia del 37% con una dosis de 150mg/semana, 46% con 300mg/semana y 48% con 450mg/semana. Posee potenciales interacciones con antiarritmicos, antipsicóticos y antihistaminicos. Su esquema terapéutico es de 150-450 mg por semana durante 6 a 9 meses.^{69, 81, 83}

2.3 Técnicas de mejora en la penetración del tratamiento antifúngico

2.3.1 Categoría física

2.3.1.1 Terapia con láser

Los láseres están aprobados por la FDA para el «aumento temporal de la uña transparente en pacientes con onicomicosis», no tiene una indicación curativa. Dado que las tasas de curación para el tratamiento con láser son más bajas que las orales y tópicos, los láseres no se recomiendan como terapia de primera línea para la onicomicosis. Su uso a

menudo se asocia con dolor leve a moderado durante la primera sesión, pero las puntuaciones de dolor generalmente son más bajas en las sesiones posteriores.^{69, 70, 96-98}

El uso de terapias emergentes con láser para la onicomicosis tienen un ascenso considerable, pero su eficacia sigue sin establecerse. Young y col. [2019] realizaron una revisión sistemática y un metanálisis que incluye todos los ensayos clínicos prospectivos, identificados en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y EMBASE.⁹⁹

Se calcularon las proporciones y los intervalos de confianza del 95%. Se analizaron 22 ensayos prospectivos (4 ensayos controlados aleatorios y 18 ensayos no controlados) con un total de 755 participantes. Se obtuvo curación micológica 70.4% (IC 95%: 52.2-83.8%); mejoría clínica 67.2% (IC 95%: 43.2-84.7%); y cura completa 7.2% (IC 95%: 1.9-23.5%). Se detectó una alta heterogeneidad estadística (curación micológica $I^2 = 88%$, $P < 0.01$; mejoría clínica $I^2 = 69%$, $P < 0.01$; curación completa $I^2 = 60%$, $P = 0.11$).⁹⁹

Los dispositivos láser han llamado la atención de los tratamientos actuales debido a que, aparentemente, presentarían menores efectos adversos sistémicos y solucionan el problema de adherencia a los medicamentos tópicos o sistémicos. Existe una diferencia en el proceso de aprobación de terapia láser y medicamentos orales o tópicos por la FDA. Si bien se requiere que los medicamentos cumplan con los puntos finales de la curación micológica y clínica, los dispositivos deben demostrar principalmente mejoría estética.^{69, 75, 96, 100, 101}

Los láseres ejercen sus efectos fungicidas a través de varios mecanismos utilizando el principio de la foto-termólisis selectiva, tienen un efecto fototérmico sobre los hongos y la quitina aumenta el efecto de calentamiento.^{69, 75, 96, 100, 101}

Es necesario alcanzar 50°C para lograr un efecto fungicida. La absorción de energía por los cromóforos fúngicos xantomegnina, quitina y melanina tienen efectos fungicidas adicionales y el uso de pulsos cortos reduce las complicaciones y el dolor.^{69, 101}

La eficacia máxima se obtiene en pulsos con duración más cortas que el tiempo de relajación térmica del cromóforo objetivo. La penetración de la placa de la uña y la selección de hongos se produce a longitudes de onda de 750 a 1300 nm. Los láseres de granate de itrio y aluminio con dopado de neodimio, infrarrojo y láseres de diodo de longitud de onda y los de CO₂ fraccional se han utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas en el tejido ungueal con resultados mixtos.^{69, 74, 98, 99, 101, 102}

Actualmente, los sistemas láser aprobados por la FDA son Pinpointe® 1064 Nd: YAG (NuvoLase Inc., CA, EE.UU.) y Genesis Plus® (Cutera Inc., CA, EE.UU.). Ambos producen una mejora temporal de la uña transparente en pacientes con onicomycosis. Además de la eficacia, se deben tomar otras consideraciones al usar la terapia láseres para tratar la onicomycosis, como la cantidad de sesiones requeridas y la duración del tratamiento. Los tratamientos múltiples generalmente se realizan con una duración de hasta 19 meses. Además, la terapia con láser no está cubierta por la mayoría de los planes de seguro, con un costo promedio de \$400 a \$1200 por sesión de tratamiento.^{69, 84, 98, 103,104}

El dolor asociado con el tratamiento con láser también es una preocupación importante, ya que generalmente los pacientes experimentan molestias significativas durante el procedimiento. Según los problemas anteriores y la eficacia limitada, la terapia con láser no está considerada actualmente como tratamiento de primera línea para la onicomycosis.^{69, 84, 98, 103, 104}

Kozarev y col. [2012] evaluó Nd: YAG 1064 nm utilizando una potencia de 35-40 J/cm². Los pacientes recibieron cuatro sesiones en un intervalo semanal y luego fueron evaluados en 3 intervalos mensuales. Los autores informaron una depuración micológica del 93% a los 3 meses y una depuración del 100% a los 6 y 12 meses. El láser provoca la foto inactivación de los hongos patógenos a una profundidad por debajo de la superficie del tejido ungueal, dejando intacto el tejido circundante. La reducción previa del grosor de las uñas severamente distróficas con avulsión mecánica o química permite un efecto óptimo del láser.^{97, 104}

Se dificulta la comparación de datos de ensayos clínicos entre láseres, terapias orales y tópicos para el abordaje terapéutico de onicomycosis por diferir entre los objetivos de los estudios. Una revisión reciente comparó las tasas de mejora inducidas por láser con las terapias orales y tópicos aprobadas por la FDA, utilizando criterios médicos de valoración (21 estudios). En 2 estudios realizados, el tratamiento con láser presenta tasas de curación micológicas más bajas (11%) comparado con el tratamiento oral y terapias tópicos aprobadas por la FDA (29-61%).^{69, 70}

2.3.1.2 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) se encuentra en estudio actualmente, implica el uso de fotosensibilizador y una fuente de luz para generar especies reactivas de oxígeno.^{96, 98}

Es un tratamiento no invasivo que se basa en luz con fotosensibilizadores. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de las queratosis actínicas y se ha utilizado de manera no autorizada para tratar la onicomycosis. Se usa láser o luz visible para activar un agente

fotosensibilizador aplicado tópicamente, lo que resulta en la generación de oxígeno reactivo y especies de radicales libres que son citotóxicos para las células en proliferación y tienen propiedades antimicrobianas. Hasta la fecha, se han realizado 2 ensayos clínicos y varias series de casos que evalúan la TFD para el tratamiento de la onicomicosis.^{69, 70, 84, 96, 98, 101}

En un estudio (n=30), la tasa de curación clínica fue del 36.6% a los 18 meses. En otro estudio (n=22), las tasas de curación micológica fueron del 63.6% y 100% en pacientes con onicomicosis severa y leve-moderada, respectivamente. En otro estudio (n=58) de onicomicosis tratada con TFD, se encontró microscopía o cultivo negativo en el 67%. En un estudio comparativo (n=80) con pacientes diagnosticados con onicomicosis, a un grupo se le administró terapia fotodinámica durante 24 semanas y al otro grupo, fluconazol oral durante 24 semanas. Al finalizar el tratamiento se evidenció una tasa de curación micológica del 90% en aquellos quienes recibieron terapia fotodinámica y del 45% en quienes habían recibido tratamiento con fluconazol oral.^{69, 70, 84, 96, 98, 101, 105, 106}

Algunas desventajas de TFD incluyen el requisito de avulsión ungueal o pretratamiento de urea, numerosas sesiones y leve dolor. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios controlados con amplia sensibilidad para determinar la verdadera efectividad de la TFD en el tratamiento de la onicomicosis.^{69, 70, 84, 96, 98, 101}

Los fotosensibilizadores como el ácido 5-aminolevulínico (ALA), metil aminolevulinato (MAL) y azul de metileno (MB) se han utilizado con éxito para tratar la onicomicosis pacientes con cultivo negativo y/o microscopía negativa. In vitro, azul de metileno, con fuente de luz de 625 nm fue fungicida para *T. rubrum*. El ácido 5-aminolevulínico (ALA; 20%) y su éster metílico de metilaminolevulado (MAL; 16%) los cuales acumulan protoporfirina X, que es una molécula ópticamente activa que conduce a inactivación celular por fotodaño.^{84, 96, 98, 100}

Para la realización de la terapia fotodinámica es necesaria una preparación extensa de la permeabilidad de la placa ungueal; la placa de la uña debe tratarse previamente con avulsión ungueal, posteriormente debe aplicarse el fotosensibilizador ALA y MAL por 1 a 3 horas bajo oclusión no absorbente para protección lumínica. El lapso de tiempo de 3 horas puede ser más adecuado para la penetración de la placa de la uña, incluso después de un extenso tratamiento previo de avulsión con urea.^{84, 96, 98, 100-102}

La protoporfirina X tiene picos de absorbancia fuertes a 410 y 630 nm, por lo que hay opciones de fuente de luz color rojo y luz color azul para PDT; sin embargo, la luz roja (634 nm) tiene una penetrancia más profunda que la luz azul (410 nm) en tejido dérmico, por lo que la

penetración más profunda de la luz roja luz en la placa de la uña está más recomendada en onicomicosis. Los pacientes deben ser tratados con la fuente de luz durante el período de tiempo recomendado, generalmente entre 8 y 16 minutos.^{84, 96, 100, 101, 104}

2.3.1.3 Terapia con CO₂ fraccionado

El láser fraccional con CO₂ de 10.600 nm destruye inmediatamente el área afectada por hongos, lo que permite la eliminación de la uña dañada, con una penetración más profunda a la terapia tópica y optimiza la acción de la luz en la terapia fotodinámica. En un estudio con terapia láser de CO₂ fraccional con una crema antimicótica tópica, se reporta una tasa de curación completa (KOH negativo, cultivo negativo y uñas 100% transparente) del 50%.^{70, 102, 107}

En un metaanálisis de 35 artículos con 1723 pacientes y 4278 uñas infectadas, revelaron que la tasa general de curación micológica fue de 63.0% (IC 95%: 0.53-0.73); la tasa de curación micológica asociada con el láser Nd: YAG de 1064 nm fue del 63.0% (IC 95%: 0.51-0.74); y el de los láseres de CO₂ fue de 74.0% (IC del 95%: 0.37-0.98). La tasa de curación con láser de CO₂ resultó ligeramente mayor que los demás láseres. Los datos publicados indican que el tratamiento con láser es seguro, ocasionalmente puede causar ligero dolor y leve sangrado.¹⁰⁸

Un estudio con 24 sujetos tratados con láser fraccional de CO₂, tres veces a intervalos de 4 semanas, junto con amorolfina tópica, mostró una tasa de respuesta completa del 50% con resultado microscópico negativo. El protocolo consistió en 30 minutos de anestesia tópica en la piel periungueal, seguida de 2-3 ciclos a 160 mJ con una densidad de 150 puntos/cm², usando el modo de funcionamiento estático sobre la uña afectada y alrededor de 1 mm de uña o piel normal. La terapia tópica se inició inmediatamente después del tratamiento. Hasta el momento, no hay datos disponibles sobre las tasas de recurrencia después de la terapia con láser. Importante recalcar, que, en estos estudios, no se reportan efectos secundarios similares a las terapias convencionales con medicamentos orales.⁸⁴

2.3.1.4 Terapia con iontoforesis

Esta técnica consiste en aplicar una corriente eléctrica de baja intensidad para mejorar la penetración del medicamento tópico en la placa ungueal. Amichai y col. [2010], realizaron un estudio en el que incluyeron dos grupos de sujetos, uno con iontoforesis y terbinafina, y el otro sin iontoforesis; el tratamiento fue de uso nocturno, todos los días, 5 días a la semana, durante 4 semanas. El período de seguimiento fue de 8 semanas desde el final del tratamiento.^{75, 100, 109}

Los resultados mostraron una eficacia del 40% para iontoforesis en comparación con el 11% del uso sólo de terbinafina. Se les realizó una prueba de KOH a las 8 semanas post tratamiento, en la cual el favoritismo fue para los sujetos que habían usado el parche de iontoforesis con un 16% de hongos frente a 53% en el grupo con el solo uso de terbinafina. Actualmente, los estudios en relación se encuentran en fase II.^{75, 100, 109}

2.3.1.5 Terapia con ultrasonido

Es una terapia de administración de fármacos al tejido ungueal mediado por ultrasonido. Ha sido probada con tinte azul en un modelo de uña canina. Un período de 120 segundos de tratamiento con ultrasonido de 1.5 W/cm² fue el más efectivo, aumentando la permeabilidad del tinte 1.5 veces. Se requerirán más estudios para determinar si esta técnica es adecuada para los medicamentos antimicóticos existentes.^{75, 100}

2.3.2 Categoría química y mecánica

2.3.2.1 Terapia de avulsión ungueal

La urea en concentraciones de 30%-40% suele utilizarse como un agente queratolítico, por lo que en preparados de crema es beneficiosa en la terapia de avulsión, técnica indolora que funciona como coadyuvante en el tratamiento de paquioniquia o uñas muy distróficas. Además de mejorar la penetración ungueal de fármacos tópicos disminuye la carga de agentes infectivos. La eficacia de la urea como monoterapia y tratamiento complementario sigue sin estar clara a pesar de investigaciones realizadas.^{69, 101, 104, 110}

Por lo que en Dars y col. [2019] realizaron una revisión sistemática sobre el uso de urea en onicomycosis, donde los estudios incluidos utilizaron concentración del 40% de urea como intervención o control, no se revisó ningún otro porcentaje de urea. De los 560 estudios, fueron seleccionados tres de urea en monoterapia, dos estudios de su uso como complemento previo al tratamiento con otros medicamentos antimicóticos y tres estudios del uso simultaneo en combinación con otros medicamentos antimicóticos.^{101, 110}

En comparación con otros antifúngicos tópicos (1% de fluconazol, 1% de bifonazol y 5% de amorolfina) y orales se concluye que la urea tópica, como complemento de los regímenes de tratamiento antimicótico tópico y oral, puede mejorar la eficacia del tratamiento.^{101, 110}

La extracción quirúrgica de la placa de la uña afectada puede ser útil. Es un procedimiento doloroso y debe limitarse a casos específicos e individualizados. La intervención quirúrgica puede estar indicada en casos con uñas engrosadas y dolorosas, contraindicaciones para la administración de antifúngicos orales, presencia de hongos resistentes a los

medicamentos o para limitar la duración de la terapia antimicótica. Sin embargo se necesita de una combinación con terapia sistémica o tópica para ser eficaz; por lo que, una combinación de avulsión quirúrgica, en un tiempo de 3 meses de ketoconazol oral y tratamiento tópico con un imidazol produce una tasa de curación micológica de 50% a los 12 meses. Se informó que la avulsión quirúrgica seguida de la aplicación diaria de ciclopirox durante 4 meses mejoró la onicomicosis causada por *S. dimidiatum*.^{101 104}

2.3.2.2 Terapia con plasma

La terapia de plasma atmosférico también continúa en investigación para el tratamiento de la onicomicosis. El plasma se crea en el aire por pulsos de un campo eléctrico fuerte que por medio de O₂ ionizado genera partículas de O₃, radicales de hidroxilo y NO₂, las cuales son nocivas para los hongos.^{69, 75, 111}

El plasma térmico provoca un calentamiento extenso de los tejidos, lo que podría causar un dolor significativo y daños a la uña. Sin embargo, el plasma no térmico, con su pequeña corriente y duración, no causa un calentamiento sustancial del tejido.⁶⁹

Heinlin y col. [2013] indicaron que el plasma atmosférico no térmico o frío tiene un prometedor futuro, los tratamientos diarios repetidos de 10 minutos demostraron una inhibición del crecimiento durante el período de tratamiento de 9 días.^{75, 111, 113}

El plasma atmosférico no térmico o frío generado por la tecnología de micro descarga superficial, inhibió el crecimiento de *T. rubrum* in vitro en un modelo de uñas simulado e inhibió el crecimiento de *T. rubrum* en placa de uñas humana clínicamente infectada (mayo de 2014). El uso de plasma no térmico se ha estudiado en un estudio piloto en 19 pacientes con onicomicosis de la uña del pie, con una tasa de curación clínica del 53.8% y una tasa de curación micológica del 15.4%. Se requieren ensayos más grandes para determinar si el tratamiento es efectivo y práctico para el tratamiento de la onicomicosis.^{69, 111, 112}

Bulson y col. [2020], mediante un estudio in vitro de uña simulada, indican que el plasma atmosférico no térmico es un enfoque terapéutico eficaz y no invasivo para la onicomicosis; se obtuvo que la exposición directa de *C. albicans* y *T. mentagrophytes* a 12 minutos de plasma no térmico produce la muerte completa en dosis de 39 y 15 pulsos, respectivamente.¹¹²

2.3.3 Recientes estrategias bajo investigación para mejorar la efectividad en el tratamiento en onicomicosis

La probabilidad de recaída en la onicomicosis es frecuente. La terapia oral actual conlleva el riesgo de hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas, mientras que la terapia

tópica debe utilizarse durante un periodo prolongado. Ambas situaciones son inconvenientes para los pacientes, pudiendo llegar a afectar la efectividad del tratamiento. Esto requiere terapias mejores y más efectivas, lo que conduce a extensas líneas de investigación en esta área. Diversas entregas de medicamentos novedosos como nanopartículas, microemulsiones, hidrogeles, etc., están siendo investigadas.¹¹³⁻¹¹⁵

Las nanopartículas en drogas tópicas/trans ungueales han sido de estudio en los últimos años. Las nanopartículas en forma tópica son sencillas de utilizar en la uña y son beneficiosas evitando los efectos adversos de otras terapias sistémicas. La inclusión de nanopartículas mejora la focalización y perfil de fármacos, así como su penetración. A continuación se presentan algunas de las nanopartículas que han sido probados para tratar la onicomycosis.^{113, 114}

2.3.3.1 Nanocapsulas poliméricas

Wang, et al [2018], demostró el potencial de ketoconazol encapsulado fluorescente reticulado en sub-nanopartículas supramoleculares con liberación controlada para el tratamiento de la onicomycosis. La aplicación de nanopartículas se realizó intradérmicamente a través de un tatuaje, esto reveló una eficaz liberación sostenida de ketoconazol. Estudios in vivo usando tatuaje se llevaron a cabo en un modelo de ratón, los resultados fueron alentadores y apoyan el uso para el tratamiento de la onicomycosis.^{113, 114}

2.3.3.2 Nanoemulsión

Consiste en gotas de una mezcla de lípidos y agentes tensioactivos que se encuentran dentro del rango de tamaño de partículas entre 10 y 500 nm. Posee todas las características esenciales para la terapia antimicótica, como estabilidad, mejora de los problemas de solubilización, mejora de la penetración y actividad local. La nanoemulsión se presenta en algunas ocasiones como consistencia gelatinosa conocida como «nanoemulgel».^{113, 115, 116}

En algunas investigaciones se ha buscado el efecto de la nanoemulsión sobre la onicomycosis. Mahtab y col. [2016] utilizaron un preparado ketoconazol nanoemulgel para comprobar su eficacia en la inhibición del crecimiento de dermatofitos in vitro. El medicamento fue acumulativo in vitro al final de 24 horas de las formulaciones NE3, NEG1 y drogas sin emulsión, en donde se encontró que la suspensión del fármaco era 98.87 ± 1.29 , $84.42 \pm 2.78\%$ y $54.86 \pm 2.19\%$, respectivamente. Estudios de permeación trans ungueal in vitro fueron realizados. El efecto antifúngico de NEG1 en *Trichophyton rubrum* y *Candida albicans* mostró

una zona de inhibición significativa en comparación a la solución de drogas sin nanoemulsificación.^{113, 115, 116}

2.3.3.3 Nanovesículas

Los sistemas vesiculares siempre han sido una opción considerable que promueve la penetración trans ungueal para infecciones en onicomicosis.^{113, 116}

Elsherif y col. [2016] formularon hidrocloreto de terbinafina en un medio nanovesicular elástico que habilita y mejora la droga trans ungueal. Se implementó un diseño factorial completo para estudiar el efecto de diferentes formulaciones y variables de proceso con un tamaño de partícula promedio de 438.45 ± 70.5 nm, y se obtuvo una liberación de la droga de 29.57 ± 0.93 y $59.53 \pm 1.73\%$ después de 2 y 8 h, respectivamente. También se realizó un estudio ex vivo en placa de las uñas de un cadáver humano.^{113, 116}

Los resultados confirmaron que los fármacos en medios nanovesiculares elásticos muestran resultados prometedores para el suministro trans ungueal de terbinafina para onicomicosis.^{113, 116}

2.3.3.4 Hidrogeles in situ

Los hidrogeles son redes poliméricas hidrófilas que poseen la capacidad de absorber grandes cantidades de agua o fluidos fisiológicos. Pueden ser sintetizados a partir de polietileno natural y sintético, han demostrado buena viscosidad y adhesión sin causar irritación y se han empleado en drogas tópicas de liberación prolongada; la buena reputación se debe a su carácter de adhesividad y compatibilidad. La incorporación de una droga en hidrogel mejora la cinética de liberación y el perfil de solubilidad.^{113, 115, 117, 118}

Elsherif y col. [2017] desarrollaron dos formas de dosificación de administración de medicamentos: el gel in situ y crema de uñas, y los evaluaron para determinar su capacidad de administrar clorhidrato de terbinafina (TBH) a la placa de la uña. La formulación optimizada de gel evidenció cantidades elevadas de TBH retenida en las uñas [2.05 ± 0.008 mg/cm²], en comparación con el producto comercializado en crema al 1% [1.36 ± 0.03 mg/cm²], que indica el suministro trans ungueal exitoso de TBH desde los geles preparados in situ.^{113, 115, 117}

2.3.3.5 P-3058 vehículo

Es otra nueva solución para la administración de terbinafina trans ungueal. Se realizaron estudios de búsqueda en pacientes con onicomicosis leve a moderada utilizando tratados con P-3058 con las variantes P-3058 10% y 5%. Los resultados fueron superiores en comparación

con P-3058, 2% después de 24 semanas. Una fase IIb está pendiente para evaluar la eficacia de la formulación.¹¹³

Actualmente, se lleva a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y paralelo, controlado para evaluar la eficacia y seguridad de la solución de uñas P-3058 al 10% en el tratamiento de la onicomycosis; todavía se está llevando a cabo y se esperaba que se completara en diciembre de 2019. El estudio estaba en la fase III.¹¹³

2.4 Prevención

Existen muchos factores relacionados a la demografía, estilo de vida, factores climáticos y medicamentos subyacentes, que predisponen a padecer onicomycosis. Se ha demostrado que este tipo de infecciones son más prevalentes en hombres que en mujeres, así mismo existe mayor prevalencia de infección en pacientes de la tercera edad en comparación con pacientes jóvenes, aumentando el riesgo en personas fumadoras.^{83, 118}

Ciertos antecedentes médicos que predisponen a un aumento en el riesgo de contagio de onicomycosis, entre los cuales podemos mencionar: Diabetes, psoriasis, circulación periférica disminuida o inmunodeficiencia. La Diabetes es la enfermedad más común relacionada; alrededor de un tercio de los pacientes con Diabetes también padece onicomycosis. Así mismo se ha reportado que un 18% de pacientes con psoriasis también presentan onicomycosis. Se ha relacionado la incidencia de dermatofitosis con vivir en climas cálidos, ambientes húmedos a diferencia de vivir en áreas áridas y secas.^{83, 118}

La higiene y el estilo de vida juegan un papel importante en la predisposición de dermatofitosis. El uso de calzado oclusivo, la transpiración excesiva y la poca y pobre higiene de los pies crea un ambiente que alienta y estimula la infección por hongos tanto en la piel como en las uñas. Además, se ha identificado que el uso frecuente de servicios de manicura o pedicura es un factor de riesgo ya que se puede propagar la infección por instrumentos contaminados.¹¹⁸

Muchos de estos factores son inevitables, por eso hay que prestar particular atención a los factores que sí pueden ser evitados. Los pacientes con Diabetes, psoriasis, inmunodeficiencia o con enfermedad vascular periférica deben inspeccionar rutinariamente sus pies y visitar de forma periódica a un dermatólogo o podólogo. Se debe ser cuidadoso al remover la cutícula, ya que las laceraciones y abrasiones pueden ser un portal o medio de entrada para microorganismos fúngicos. Si las uñas se encuentran infectadas, las manos y pies deben mantenerse limpios para prevenir que la infección se propague.¹¹⁸

Los pies deben permanecer secos y fríos con zapatos holgados, si los calcetines se mojan debido a la transpiración, deben ser cambiados por calcetines secos durante el día y se puede aplicar polvos antifúngicos en los mismos. Se debe utilizar zapatos de agua o sandalias al utilizar regaderas o gimnasios públicos. Al realizar manicura o pedicura debe usarse instrumentos personales, sobre todo si no hay garantías que estos instrumentos sean estériles.¹¹⁸

El manejo efectivo de la onicomycosis es prolongado y la recurrencia puede ser un hecho después de un año o más de haberla tratado con éxito. Tanto los hábitos del paciente como la terapia farmacológica son muy importantes para controlar dicha recurrencia. Los médicos deben explicar a los pacientes sobre los primeros signos de onicomycosis y lo potencialmente infecciosa, crónica y grave que puede ser esta patología. Los pacientes también deben de tomar un papel activo en la prevención y consultar con un médico especialista en la rama al notar aparición de síntomas.¹¹⁹

2.4.1 Factores asociados con el tratamiento y prevención

En el tratamiento de los pacientes con onicomycosis se debe tener en cuenta diversos factores antes de iniciar con la terapéutica. Estos factores se clasifican en dos principales categorías: los relacionados con la edad o medicamentos y los relacionados con comorbilidades médicas. Es importante hacer énfasis que en los dos extremos de la vida (pacientes pediátricos y ancianos) existen problemas y ciertas necesidades especiales vinculados con la edad (actualmente no se dispone de medicamentos antifúngicos para tratar la onicomycosis en los pacientes pediátricos).⁸³

En los pacientes con comorbilidades médicas (Diabetes, psoriasis, inmunodepresión ya sea adquirida o relacionada con medicamentos y trasplante de órganos) las opciones terapéuticas se ven influenciadas. En estos pacientes el tratamiento sistémico es problemático, y la terapia tópica resulta en la mejor opción.⁸³

2.4.1.1 Problemas relacionados con la edad

2.4.1.1.1 Población pediátrica

En la población joven la onicomycosis se presenta con mayor frecuencia en personas con edades de 12 a 18 años. La onicomycosis tiene una frecuencia muy baja en los niños menores a 12 años, y se hace muy raro observarla en niños menores a 6 años. Se piensa que la prevalencia muy baja de la onicomycosis en niños es debido a un crecimiento rápido de uñas, una mejor circulación, menor exposición a fómites (gimnasios o piscinas públicas), menos trauma y a una menor frecuencia de tiña pedis. Se ha relacionado que los pacientes pediátricos

con onicomicosis con frecuencia presentan antecedentes familiares de onicomicosis o tiña pedís (producida por *T. rubrum*).⁸³

Los pacientes pediátricos pueden presentar ciertos factores genéticos que los predisponen a desarrollar onicomicosis, lo cual sumado a la exposición a dermatofitos u otros organismos, uso de calzado oclusivo, ducharse en vestuarios y caminar sin calzado, entre otros factores, permiten que el paciente desarrolle este trastorno.⁸³

2.4.1.1.2 Población geriátrica

En los pacientes con edades avanzadas, las comorbilidades, sumado a una disminución de la circulación y trauma en las uñas, comprenden importantes factores de riesgo. Se estima que alrededor del 40% de los pacientes con edad avanzada presentan onicomicosis, en los que en algunos casos se presenta con dolor o puede producir alteración de la marcha, lo que conlleva a un aumento del riesgo de que el paciente sufra caídas. Resulta preocupante la interacción farmacológica en este grupo etario, debido a que estos pacientes generalmente usan varios fármacos.⁸³

Se puede limitar el uso de medicamentos sistémicos en estos pacientes, por lo que se prefiere que alguien los asista en su tratamiento tópico. Es importante indicar al paciente que los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento en las uñas, como la distrofia y la decoloración, que no están asociados con onicomicosis, estarán presentes después de un tratamiento exitoso.⁸³

2.4.1.2 Problemas relacionados con comorbilidades

2.4.1.2.1 Psoriasis

Alrededor de 82% de los pacientes con psoriasis presentan anomalías en las uñas; de un 13 a 22% de estos casos, los pacientes presentan onicomicosis y afección psoriásica ungueal. Por lo tanto, los médicos ante uno de estos pacientes deben de considerar la posibilidad de una infección coexistente ya sea por dermatofitos, *Candida* u hongos no dermatofitos. Se debe de considerar de realizar un cultivo micológico en los pacientes con signos consistentes. Lo anterior resulta relevante en aquellos pacientes con psoriasis que están recibiendo tratamiento con inhibidores de la interleucina-17, lo cual aumenta el riesgo de infecciones por hongos.⁸³

2.4.1.2.2 Diabetes y enfermedad renal

Se estima que los trastornos ungueales afectan alrededor del 46% de los pacientes con Diabetes, y la onicomicosis representa cerca del 50% de estos trastornos. Por lo anterior, la

prevalencia de la onicomicosis en estos pacientes es del 20 al 30%. Es importante destacar que la onicomicosis representa un factor de riesgo para el desarrollo de pie diabético, los organismos atípicos que provocan onicomicosis (como lo son las levaduras) se observan con mayor frecuencia en los pacientes con Diabetes. El cultivo micológico para identificar el microorganismo causal de la onicomicosis puede llegar a ser importante en los pacientes con Diabetes. Según el tratamiento, el efinaconazol y el tavaborole han demostrado eficacia en pacientes con Diabetes.⁸³

Se ha visto que la onicomicosis es un trastorno frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con hemodiálisis (no todos tienen Diabetes y enfermedad renal terminal). Entre el 81 a 92% de estos pacientes presentan trastornos ungueales: la onicomicosis representa entre el 16 a 27% de los pacientes. Un importante factor predictivo resulta la duración de la hemodiálisis. En estos pacientes *T. rubrum* es la causa más frecuente de onicomicosis.⁸³

2.4.1.2.3 Inmunocompromiso e inmunosupresión

Los pacientes con inmunosupresión presentan mayor riesgo de sufrir infecciones ungueales. Alrededor del 40% de las personas con VIH tienen trastornos ungueales, la onicomicosis representa la mitad de dichos trastornos. Los pacientes que presentan un recuento de CD4 de 370 o menos, presentan un riesgo elevado de desarrollar onicomicosis.⁸³

En lo que concierne a los pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor (en especial ciclosporina o azatioprina) por trasplante de órganos, la prevalencia de onicomicosis es de 10 a 13%. El riesgo de presentar onicomicosis es similar en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer que reciben quimioterapia. Los hongos no dermatofitos y *candida spp*, constituyen los agentes infectivos que con mayor frecuencia ocasionan onicomicosis en los individuos con inmunidad alterada.⁸³

Es de gran importancia señalar que estos pacientes corren un riesgo importante de sufrir una fungemia que los puede llevar a la muerte. En estos pacientes se deberá de tomar en cuenta el uso profiláctico de antifúngicos tópicos (efinaconazol y tavaborole).⁸³

2.4.2 Panorama general del tratamiento

La eliminación del agente infeccioso y la restauración de la uña a su estado normal son los objetivos principales de la terapia contra la onicomicosis. Es importante indicar al paciente de que el tratamiento de la onicomicosis suele ser largo y que la cura clínica puede no presentarse en los casos de onicomicosis severa. El tratamiento de la onicomicosis deberá de individualizarse en cada paciente considerando comorbilidades, grado de afección de las uñas, medicamentos concomitantes, así como costos y preferencias que pueda tener el paciente.⁶⁹

2.4.3 Estrategias para la adherencia al tratamiento

Por lo general el tratamiento de la onicomycosis incluye el empleo de agentes antifúngicos y estrategias que están encaminadas a la reducción del riesgo de una reinfección. La recurrencia a la onicomycosis se ha ligado a la herencia autosómica dominante. Por lo que se debe de indicar a los pacientes que hay ciertos factores que predisponen a la enfermedad y que se pueden cambiar.⁸³

2.4.3.1 Esfuerzo del equipo clínico-paciente

Se puede mejorar en gran medida la adherencia al tratamiento de los pacientes con onicomycosis, con medidas como llamadas telefónicas, mensajes telefónicos, postales o sitios webs orientados a dar seguimiento al paciente.⁸³

2.4.3.2 Instrucciones de aplicación para antifúngicos tópicos

El médico debe de proporcionar al paciente instrucciones claras y concisas en relación con la forma en que se debe de aplicar los agentes antifúngicos, se debe de tener en cuenta la escolaridad del paciente así mismo el lenguaje que maneja.⁸³

2.4.3.3 Esmalte de uñas y antifúngicos tópicos

Con frecuencia los pacientes preguntan a los médicos el uso o no esmalte de uñas durante el tratamiento con agentes antifúngicos. En el caso de ciclopirox el esmalte está contraindicado durante su uso. Por otro lado, eficonazol y tavaborole no muestran ninguna alteración en su actividad cuando se emplea sobre uñas con esmalte. Aunque se ha visto que ciertos agentes antifúngicos alteran el aspecto cosmético de las uñas con esmalte.⁸³

2.4.3.4 Grandes, pero realistas expectativas

Las uñas por lo general tienen un crecimiento lento (alrededor de 3 mm por mes), por lo que se les debe de indicar a los pacientes que el tratamiento puede en cierta medida eliminar el agente infeccioso, pero el aspecto de las uñas afectadas no tendrá mejoría hasta que crezca la placa ungueal. Entre 9 a 18 meses es el periodo en que las uñas crecen por completo.⁸³

El seguimiento de los pacientes durante el largo proceso de tratamiento puede verse beneficiado con imágenes tomadas a intervalos regulares. Es importante informar al paciente que la apariencia final de las uñas puede verse influenciadas por varios factores como la edad y el grado de infección. Sin embargo, los pacientes deben de saber que se obtienen resultados óptimos, si se siguen las recomendaciones de forma adecuada.⁸³

2.4.4 Pronóstico y respuesta al tratamiento

El tratamiento del paciente con onicomycosis puede estar comprometido por las características demográficas del paciente, los hallazgos ungueales, las comorbilidades de este, así como el agente infeccioso, pueden tener cierto efecto en el resultado de la terapia antimicótica y su pronóstico. Se ha observado que la edad avanzada se asocia a tasas muy bajas de curación, lo cual se menciona anteriormente, está relacionado con el crecimiento lento de las uñas, la mala circulación, la mayor tasa de infección por hongos no dermatofitos e infecciones mixtas.⁶⁹

Los pacientes con diabetes mellitus muestran una tasa de curación similar a los pacientes no diabéticos, aunque la duración del tratamiento suele ser más extensa, con elevadas cifras de recurrencias.⁶⁹

Un hallazgo de pronóstico negativo de importancia es la hiperqueratosis subungueal. Las onicomycosis ocasionadas por levaduras o por mohos no dermatofitos, por lo general son difíciles de tratar en comparación con los dermatofitos. El índice de gravedad de la onicomycosis representa un método objetivo que nos indica el alcance y afectación de la onicomycosis lateral distal. Dicho índice nos permite clasificar el trastorno como leve, moderado y severo. Lo cual es útil para poder predecir el éxito terapéutico.⁶⁹



Figura 2.5. Factores de mal pronóstico para el tratamiento de onicomycosis. A. Pie izquierdo: uña con hiperqueratosis subungueal, con más de 2 mm y más del 50% de afectación de la superficie de la placa ungueal. B. Pie derecho: uña de primer artejo con matriz y más del 50% de la superficie de la placa ungueal afectada. C. Ambos pies y mano derecha con cambios de coloración ungueal. D. Pie derecho: hiperqueratosis subungueal y decoloración de la placa de la uña con infección mixta por *Trichophyton rubrum* y *Pseudomonas aeruginosa*. Fuente: Lipner S, Scher R. Onychomycosis treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 80 (4): 853-867. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32187-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32187-X/fulltext) Ver anexo 3, paso 3.

2.5 Factores asociados al fallo terapéutico

Existen ciertos parámetros clínicos que nos indican el éxito en la terapia de la onicomicosis, los cuales son: 1) la uña presenta un aspecto y morfología normal (no tiene presencia de signos clínicos de onicomicosis) y 2) los resultados del cultivo, examen directo o ambos son negativos, que con frecuencia presentan las siguientes manifestaciones: a) la uña presentara una mínima hiperqueratosis subungueal distal y b) leve engrosamiento de la lámina ungueal; lo anterior no necesariamente implica que el trastorno es persistente, cuando el tratamiento fue el adecuado.⁷²

En lo que respecta al «fracaso terapéutico» las siguientes manifestaciones clínicas nos indican que el tratamiento no fue «eficaz»: 1) alteraciones sugestivas de onicomicosis en más del 10% de la superficie ungueal, 2) cambios en la coloración del aparato ungueal (las uñas presentan una coloración blanco-amarillentas, anaranjadas o color marrón, 3) onicólisis e 4) hiperqueratosis lateral.⁷²

Se ha visto en diferentes ensayos clínicos, que el tratamiento antimicótico presenta generalmente tasas de fracaso terapéutico de hasta el 25%, a esto se le agrega una tasa del 10% en la práctica clínica (lo cual no diferencia recidivas de reinfecciones). A pesar de que en la actualidad se disponen de múltiples medicamentos antimicóticos, la onicomicosis aun representando un gran desafío terapéutico.¹²⁰

El tratamiento tópico no genera una respuesta aceptable y el tratamiento sistémico con frecuencia no produce el éxito esperado. Existen varios factores que contribuyen al fracaso terapéutico en los pacientes con onicomicosis, entre los cuales tenemos: 1) mal apego al tratamiento por parte del paciente, 2) la farmacocinética inapropiada de los medicamentos utilizados para cubrir toda la masa ungueal afectada y 3) por otro lado, está la posibilidad de resistencia al tratamiento, principalmente en los hongos dermatofitos y hongos filamentosos.¹²⁰

Es importante mencionar que la respuesta al tratamiento será afectada dependiendo de la superficie o profundidad de afectación de la uña con onicomicosis. La afectación de la matriz ungueal, de los bordes laterales, el grosor de la lámina ungueal y la presencia de dermatofitomas influenciara en cierta medida, la respuesta al tratamiento. En el plan de tratamiento actualizado de onicomicosis se debe tener en cuenta las diversas formas de afectación de la lámina ungueal, las distintas modalidades de tratamientos y la evaluación de la eficacia terapéutica tanto clínica como micológica.¹²⁰

El más grande obstáculo para el tratamiento efectivo de onicomicosis es la incompetencia del agente antifúngico para llegar a la raíz de la infección y los espacios subungueal y periungueal de la uña. La resistencia al medicamento antimicótico utilizado en el tratamiento, generalmente se desarrolla al utilizar largos periodos de tratamiento. La aparición de una franja o parche con coloración amarilla, blanca, o naranja (conocido como dermatofitoma) en la uña, así como la aparición de «desechos» con un grosor mayor de 2mm (hiperqueratosis subungueal), resultan ser factores que denotan un mal pronóstico y provocan que se reduzca la absorción del antifúngico.¹²⁰

Es de importancia señalar que la aplicación de tratamientos inapropiados, los altos precios de los medicamentos o grado de complejidad que representa el tratamiento en algunas ocasiones, así como la falta de culminación de los pacientes a la posología o el lapso de tiempo de tratamiento indicado, con frecuencia lleva a la interrupción de la terapia, lo cual desemboca en un aumento en la resistencia a los antimicóticos.¹²⁰ La onicomicosis normalmente se asocia con una alta tasa de recurrencia (40-70%). El término «recurrencia» se refiere a tanto recaída como reinfección. En la recaída, la infección no es curada por completo y vuelve. Esto implica fracaso en el tratamiento. En la reinfección, el problema se cura por completo y sigue una nueva infección con el mismo organismo o uno distinto.¹²¹

La erradicación completa de los hongos en el aparato ungueal nos indicará qué tan exitoso fue el tratamiento antifúngico. Los parámetros clínicos que se ha visto que contribuyen con la falla terapéutica son: crecimiento lento de la uña (normal en adultos), onicólisis severa y dermatofitoma. Los principales factores que se vinculan con la recurrencia de onicomicosis son: antecedentes familiares, condiciones clínicas auxiliares coexistentes (diabetes, arteriales y enfermedades vasculares, síndrome de Down, síndrome de Raynaud), inmunosupresión e inmunodeficiencia adquirida o inherente.¹²¹

Otros factores pronósticos importantes son: infecciones coexistentes, un diagnóstico equivocado, mal apego terapéutico, resistencia antifúngica y una elección inapropiada de la terapia antifúngica. Además, es importante señalar que los hongos pueden producir enfermedades importantes de no tratarse adecuadamente. Es importante mencionar que, con frecuencia la onicomicosis provocada por mohos no dermatofitos, no responde al tratamiento con antimicóticos orales, lo que hace complicado el tratamiento, debido que en la actualidad las opciones terapéuticas efectivas son limitadas en estos microorganismos.¹²¹

2.5.1 Recurrencia

A pesar de la gran variedad de tratamientos disponibles, resulta interesante el hecho de que, difícilmente el 100% de pacientes se «curan». ⁸⁹ Se ha evidenciado que menos del 50% de los pacientes que cumplen con el tratamiento estándar para onicomicosis presentan uñas libres de agentes infecciosos. ¹⁰³ Por lo general, las recurrencias suelen ser muy frecuentes (hasta un 25%). ^{91, 104}

Como anteriormente se comentaba, la recurrencia puede ser producto del mismo agente infeccioso, de una infección por otro tipo de agente o puede ser resultado de una infección mixta. ^{62, 89} Es importante recordar que la uña carece de una respuesta inmune adaptativa, lo que predispone a la uña a recurrencias, esto incluso con medicamentos antifúngicos. ⁷⁰

Diversos factores desempeñan un papel importante en la recurrencia de la onicomicosis, algunos son el diagnóstico erróneo, la falta de adherencia al tratamiento, y ciertas enfermedades crónicas avanzadas. La posibilidad de una nueva infección o una gran variedad de factores, aumentan el riesgo de que una persona ya curada presente una recurrencia. Entre los factores de riesgo que predisponen a un paciente curado a padecer de nuevo onicomicosis tenemos: enfermedades concomitantes, factores genéticos, inmunosupresión, dosis incorrecta de los fármacos antifúngicos o duración inapropiada del tratamiento, humedad, calzado oclusivo, edad avanzada, poca higiene, tiña pedis o un trauma, en la tabla 2.3 se evidencian los diversos factores asociados a la recurrencia y las medidas empleadas para evitarla. ⁹⁰

Muchos pacientes ven tedioso el hecho de continuar con el tratamiento o que persista la recurrencia, por lo que en última instancia optan por la eliminación de forma permanente de la uña. ⁹⁰

El tratamiento sistémico y con seguimiento (tres años) presenta un índice de recurrencia de 10 a 53%, lo cual es más alto con el uso de itraconazol en comparación con la terbinafina. ⁷¹ En un estudio realizado por Tosti et al, se vio una tasa de recaída del 22.2%, después de 1 o 3 años de tratamiento «exitoso» con terbinafina o itraconazol. ^{70, 104} En un metanálisis se realizó una comparación sobre la recurrencia de onicomicosis a largo plazo en pacientes que tuvieron un tratamiento exitoso con terbinafina o itraconazol, se identificó una tasa de recurrencia de 0.44, y se llegó a la conclusión de que los pacientes que usan itraconazol como tratamiento, presentan mayor riesgo de presentar recurrencia de onicomicosis. ⁷⁹

En un estudio no se observó diferencias entre la recurrencia de la onicomicosis causada por un dermatofito y un hongo no dermatofito, tras el uso de terbinafina o un azol. ⁷⁹ En

comparación con el placebo la terbinafina y los azoles, han mostrado buenos resultados para reducir la tasa de recurrencia.⁸¹ Se han analizado múltiples manejos para evitar la alta tasa de recurrencia y se ha visto que los esmaltes con amorolfina, también pueden usarse como tratamiento profiláctico. En un estudio, donde el 70.8% de los pacientes usaron esmaltes con amorolfina, se vio que no tuvieron recurrencia de onicomicosis, en comparación con un 50% de pacientes no tratados, lo que indica que se pueden emplear los esmaltes de amorolfina para la prevención de onicomicosis.¹⁰²

Las medidas de prevención resultan una herramienta importante para la prevención de recaídas y reinfecciones.^{70, 91} La recurrencia puede evitarse o retrasarse con el empleo de antifúngicos tópicos profilácticos. En la actualidad no se ha establecido un tratamiento profiláctico estándar y la información con la que se cuenta aún es limitada. El efinaconazol puede ser efectivo como profilaxis y puede usarse de forma tópica dos veces por semana durante 3 años o más, este agente antifúngico puede estar presente en las uñas hasta 2 semanas después de haber concluido el tratamiento.⁷⁰

En determinado grupo de pacientes se requiere de un tratamiento profiláctico de larga duración (por ejemplo, los pacientes diabéticos). Tavaborole es usado también como tratamiento profiláctico, dicho medicamento puede encontrarse incluso 14 días después del tratamiento (a una concentración 10 veces más alta que ciclopirox). La terbinafina y el clorhidrato de naftina pueden emplearse como profilaxis para la prevención de tiña pedís.⁷⁰

Las estrategias asociadas con el empleo de antifúngicostópicos, ofrecen mejores resultados en comparación con el empleo de esmaltes. Los esmaltes requieren un limado previo de uñas, y a razón de que estos esmaltes presentan una menor o limitada penetración en el aparato ungueal, los antifúngicos tópicos resultan en la opción más llamativa.⁷⁰ Dado que usualmente los pacientes con onicomicosis presentan tiña pedís, el tratamiento profiláctico de la tiña pedís deberá de tenerse en cuenta para la prevención de la onicomicosis.⁷⁰

Actualmente se desconoce el tiempo de duración de la profilaxis.⁶²

2.5.2 Factores asociados a la recurrencia

- Antecedentes familiares y aparición de onicomicosis o tiña pedís en miembros de la familia.
- Estilo de vida: uso de calzado oclusivo y húmedo, clubes de salud y piscinas.
- Fisiología subyacente: pacientes que padecen diabetes mellitus u onicomicosis severa.
- Elección de la terapia, duración, éxito del tratamiento y adherencia.

Tabla 2.3 Factores de riesgo y estrategias para prevenir la recurrencia

Factores de riesgo	Estrategias para prevenir la recurrencia
Historia familiar de onicomicosis o tinea pedis	Tratamiento rápido en paciente o miembros de la familia con onicomicosis
Calzado oclusivo	Educación al paciente sobre la necesidad de mantener los pies secos y frescos y evitar el uso de calzado oclusivo
Uso frecuente de piscinas y gimnasios públicos	Uso de sandalias
Diabetes mellitus	Descartar o limpiar calzado infectado (antifúngicos tópicos, luz ultravioleta u ozono)
>50% de compromiso de la uña al inicio	Tratar o descartar las calcetines infectados (lavar con agua caliente)
Trauma ungueal	Evitar cortar de forma inadecuada las uñas para evitar trauma
Infección con otro tipo de organismo (no dermatofitos o infección mixta)	Tratamiento profiláctico con antimicóticos
Tratamiento previo de onicomicosis, duración de la terapia, éxito y apego terapéutico	Elección cuidadosa y óptima de una terapia antimicótica, plan educacional al paciente para buen apego al tratamiento

Fuente: realización propia. Información tomada de Lipner S, Scher R. Onychomycosis treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 80 (4): 853-867. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32187-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32187-X/fulltext)

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS

Durante los últimos 185 años desde que se descubrió el género micótico *Trichophyton*, alrededor del mundo se han evidenciado diversas especies y características epidemiológicas de cada región. Además de variaciones respecto a las especies causales de dicha onicopatía, la prevalencia global se ha registrado en un porcentaje del 2 al 8%, con un incremento aproximado del 10% en países en vías de desarrollo. En Asia Oriental y Media las especies predominantes pertenecen a levaduras y afectan aproximadamente el 20% al 25% de la población. En Europa se han descrito organismos no dermatofitos como especie causal de onicomycosis y, en América y África predominan en un 14% los hongos dermatofitos.

La onicomycosis se define como la infección del lecho y/o placa ungueal causada por organismos fúngicos, clasificada por su afectación anatómica en superficial y profunda; hay mayor frecuencia de afectación en sexo femenino, entre los 25 a 45 años, usualmente amas de casa.

En los últimos diez años se han descrito que, pacientes con presencia de enfermedades degenerativas, inmunosupresoras o defectos genéticos son predisponentes a contraer dicha enfermedad con probabilidades más altas de contagio a causa de los efectos fisiopatológicos de base en su organismo.

La onicomycosis establecerá una infección, vía directa o indirecta, en el lugar de lesión siempre y cuando se presenten los elementos adecuados para su progresión en la penetración de la lámina ungueal, colonización y posterior destrucción del tejido queratinizado. Se han observado en estudios micológicos que, dependiendo de la especie del hongo, sus mecanismos de penetración, digestión e invasión pueden variar y algunos han evolucionado al punto de poder evadir la inmunidad innata del huésped, inactivándose bioquímicamente hasta lograr un ambiente propicio para su supervivencia.

Actualmente se implementan técnicas de diagnóstico microbiológico que apoyan a la habilidad del clínico quien previamente identifica características morfológicas como coloración, grosor, número de uñas afectadas, presencia de películas micóticas y localización anatómica. Estas técnicas se enfocan en el tipo o especie de organismo fúngico, gravedad de infección, grado de afectación anatómica, susceptibilidad a tratamiento y resistencia antibiótica. Se consideran como favorables y asequibles, el uso de microscopía directa, tinción azul de Parker (KOH), cultivo de hongos en Sabouraud y cultivo Mycosel.

Existen tratamientos que se clasifican en 2 vías de administración; sistémica y tópica. En la terapia sistémica, se consideran 2 medicamentos aprobados por la FDA; la terbinafina, medicamento con mayor actividad contra hongos dermatofitos, es el abordaje terapéutico que demuestra una mayor eficacia y resultados más favorables para el grupo de pacientes estudiados donde presentaron una tasa mayor de curación completa y micológica. La terapia continua de 200-250 mg diarios por seis semanas para onicomicosis en manos, y 12 semanas continuas para onicomicosis en los pies.

Previamente se ha comparado con el esquema de pulsos de terbinafina en dosis tope de 500mg diarios por 1 semana cada tres meses, pero al presentar datos menos favorables para el tratamiento de dicha onicopatía, disminución de las tasas de curación y resultados ineficaces frente a la terapia continua, actualmente no se utiliza como opción de tratamiento.

El Itraconazol, posee una mejor actividad antifúngica por sus características lipofílicas, con un mayor espectro de acción ante dermatofitos, no dermatofitos y levaduras, permanece por mayor tiempo en la placa ungueal y aumenta el éxito de la penetración y actividad antifúngica. Aprobado por la FDA para abordajes terapéuticos con pulsos y terapia continua las cuales consisten en: dos ciclos de 200 mg dos veces al día durante 1 semana, seguidamente pausando el tratamiento por 3 semanas y 200 mg por día durante 12 semanas continuas respectivamente. Sin embargo, se ha observado mayores efectos secundarios e interacciones farmacológicas potentes con medicamentos que son utilizados para el control y el manejo de comorbilidades concomitantes en pacientes con enfermedades degenerativas e inmunosupresoras.

El uso de este medicamento y su nefrohepatotoxicidad, es una limitante como método terapéutico, por lo que debe administrarse discretamente en un manejo individualizado a criterio del clínico por los efectos adversos, así mismo demanda monitorización de los niveles de transaminasas hepáticas y valores de función renal por su alto antagonismo y afinidad a producir reacciones cruzadas potentes con otros medicamentos, con el objetivo de evitar lesiones hepatorrenales irreversibles y otras complicaciones en el paciente. La terapia de vía de administración sistémica se reserva para uso en pacientes de edad joven quienes no presentan enfermedades concomitantes de base y pueden ser tratados con terapia vía oral y/o combinada con medicamentos tópicos antifúngicos aprobados.

Se ha reportado que la tasa de curación micológica de la terbinafina alcanza el éxito terapéutico al finalizar el tratamiento con aproximadamente 70% al 80% y una tasa completa

entre 40% al 60%. En el itraconazol, las tasas micológicas y completas siendo estas aproximadamente entre el 60 al 65% y 20-50%, respectivamente.

Respecto a las terapias tópicas, se han estudiado, analizado y descrito tres medicamentos aprobados por FDA para su uso como tratamiento alternativo a la vía sistémica. El efinaconazol, es un antifúngico que ha demostrado eficacia debido a su afinidad por la queratina favoreciendo su absorción y promoviendo un tiempo de vida más prolongado en la superficie, proporcionando un mayor aporte continuo del principio activo ayudando a penetrar tanto la lámina ungueal y las películas micóticas que puedan producirse previamente como mecanismo de defensa fúngico ante factores externos y farmacológicos, alcanzando así una curación micológica de aproximadamente el 53% al 55% y una curación completa que se mantiene entre el 15% al 17% respecto a las tasas de recuperación micológica y completa, del ciclopirox identificadas y descritas entre aproximadamente el 5% al 8% y 29% al 36%, respectivamente.

Según ensayos clínicos con ciclopirox, se observó que, previo a su aprobación, presentó efectividad contra ciertas bacterias gram positivas y negativas, dermatofitos, no dermatofitos y levaduras. Se ha descrito que con su correcta aplicación en la lámina ungueal y de administración continua y diaria, se evidenció una recuperación aproximadamente entre 6 a 12 meses de tratamiento lo cual podría ser considerado un tratamiento demasiado largo y con evolución lenta a vista del paciente. Sin embargo, al ser combinado con terbinafina con terapia continua, las tasas de curación micológica y completa evidencian un incremento aproximado del 80% al 88% de mejoría clínica respecto a la monoterapia con efinaconazol, esto ha sido descrito en 8 revisiones sistemáticas en el año 2020 por lo que se considera de los avances de alta calidad.

Como último medicamento aprobado por la FDA, se encuentra el tavaborole, antifúngico tópico que se utiliza contra dermatofitos, no dermatofitos y *Candida spp.* Presenta una tasa de curación micológica y completa intermedia respecto a los 2 anteriores, correspondiendo a una tasa de curación micológica de aproximadamente el 31% al 35% y una tasa de curación completa entre el 6.5% a 9.1%, presentando un 1% más de efectividad que el ciclopirox.

Durante los últimos años se han introducido nuevas técnicas que contribuyen como terapia de apoyo para mejorar la penetración de los medicamentos antifúngicos en el lugar de lesión, sin embargo, se ha investigado en diversos estudios en fases tempranas que, su aplicación en monoterapias usando diversos procedimientos como manipulación de láser, espectros de luz, utilización de corrientes eléctricas y soluciones (iontoforesis), ultrasonido,

terapias con plasma y nanopartículas, no son un tratamiento alternativo ni curativo para el manejo de onicomycosis, pero sí se ha evidenciado y descrito una mejoría en la presentación ungueal e incremento en las tasas de curación micológica y completa.

La FDA ha aprobado sus usos como terapia coadyuvante por sus efectos benéficos en la mejoría de la estética ungueal y clínica, aunque aún se encuentran bajo investigación y desarrollo.

CONCLUSIONES

La prevalencia global de onicomicosis se ha registrado en un porcentaje del 2% al 8%, con un incremento aproximado del 10% en países en vías de desarrollo y mayor frecuencia de afectación en sexo femenino entre los 25 a 45 años, usualmente amas de casa.

La onicomicosis establece una infección vía directa o indirecta, y, dependiendo de la especie del hongo, varían los mecanismos de penetración, digestión e invasión. Las lesiones ungueales presentan cambios de coloración, grosor, presencia de películas micóticas y localización anatómica y complicaciones físicas, fisiológicas y psicológicas, como enfermedad arterial periférica, tromboflebitis, disminución de la movilidad del miembro afectado y celulitis; en algunos casos graves podría provocar sepsis, exacerbación de pie diabético, baja autoestima, ansiedad y depresión.

Se dispone de varios métodos diagnóstico-microbiológicos, pero los más empleados son KOH y cultivo, siendo este último el más efectivo.

Según los medicamentos aprobados por la FDA, se recomienda el uso de terbinafina e itraconazol para terapia sistémica, ambos se reservan para pacientes de edad joven, sin comorbilidades; y, para terapia tópica, el uso de ciclopirox, efinaconazol y tavaborole. Como terapia adyuvante recomiendan manipulación con láser, espectros de luz, iontoforesis, ultrasonido, terapias con plasma y nanopartículas.

La terbinafina en monoterapia sistémica alcanza el éxito terapéutico al finalizar el tratamiento, con aproximadamente 70% al 80%, y una tasa completa entre 40% al 60%. En monoterapia tópica, el efinaconazol alcanza una curación micológica de aproximadamente el 53% al 55% y una curación completa que se mantiene entre el 15% al 17%. En terapia combinada de ciclopirox + terbinafina, se ha evidenciado un incremento de 80% a 88% en la curación micológica y completa.

RECOMENDACIONES

Utilizar estudios que evidencien una terapia multidisciplinaria para el abordaje integral de pacientes con onicomycosis y enfermedades crónico-degenerativas.

Valorar implementar un método de lectura crítica que no incluya criterios de aplicabilidad al medio, si el estudio de actualización no cuenta con una población objetivo.

Profundizar la caracterización epidemiológica de onicomycosis en Guatemala mediante estudios de prevalencia.

Continuar investigando las terapias biotecnológicas, ya que aun se encuentran en desarrollo y aportan cada vez más datos de efectividad y mejora en la penetración de las terapias tópicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cozzani E, Fay Agnoletti A, Speziari S, Schiavetti I, Zotti M, Persi A, et al. Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy. *Geriatr Gerontol Int* [en línea]. 2015 [citado 25 Jun 2020]; 16 (4): 486-491. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ggi.12496>
2. Bejar V, Villanueva F, Guevara JM, González S, Vergaray G, Abanto E, et al. Epidemiología de las dermatomicosis en 30 años de estudio en el Instituto de Medicina Tropical Daniel A Carrión, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. *An Fac Med* [en línea]. 2014 [citado 26 Jun 2020]; 75 (2): 167-172. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000200013&lng=es
3. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility, biopsy, and direct KOH Examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2017 [citado 23 Jun 2020]; 17: (166). Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2258-3>
4. Di Chiacchio N, Suarez MV, Madeira CL, Refkalefsky Loureiro W. An observational and descriptive study of the epidemiology of and therapeutic approach to onychomycosis in dermatology offices in Brazil. *An Brasil Dermatol* [en línea]. 2013 [citado 23 Jun 2020]; 88 Suppl 1: 1-12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/236090483_An_observational_and_descriptive_study_of_the_epidemiology_of_and_therapeutic_approach_to_onychomycosis_in_dermatology_offices_in_Brazil
5. Moreno Coutiño G. Onicomycosis en pacientes que viven con VIH/Sida. *SIIC* [en línea]. 2018 [citado 23 Jun 2020]; 23 384-388. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/234/157407.pdf>
6. Chadeganipour M, Mohammadi R. Causative agents of onychomycosis: a 7-year study. *J Clin Lab Anal* [en línea]. 2016 [citado 23 Jun 2020]; 30: 1013-1020. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6807218&blobtype=pdf>

7. Mejia-Arango MA, Santa-Velez C, Cadavid-Sierra M, Veléz LM, Colmesares LM, Restrepo-Jaramillo BN, et al. Estudio etiológico y epidemiológico de las micosis cutáneas en un laboratorio de referencia – Antioquia, Colombia. CES MEDICINA [en línea]. 2013 [citado 26 Jun 2020]; 27 (1): 7-19. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v27n1/v27n1a02.pdf>
8. Villanueva J, Díaz CJ, Luna J. Perfil epidemiológico de la onicomicosis en un servicio de dermatología de un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia. Rev Asoc Colomb Dermatol [en línea]. 2013 [citado 24 Jun 2020]; 21 (1): 31-37. Disponible en: <https://revistasocolderma.org/articulo-revista/perfil-epidemiologico-de-la-onicomicosis-en-un-servicio-de-dermatologia-de-un>
9. Jiménez-Olvera H, Briseño G, Vásquez E, Arenas R. Tinea pedis y otras infecciones podales: datos clínicos y microbiológicos en 140 casos. Dermatología CMQ [en línea]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 15 (3): 156-161. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2017/dcm173c.pdf>
10. Negroni R. Historical aspects of dermatomycoses. Clin Dermatol [en línea]. 2010 [citado 30 May 2020]; 28 (2): 125-132. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X09002521>
11. Folleco E, González FE. Frecuencia de agentes etiológicos causantes de micosis superficiales en el laboratorio de Micología Clínica de la Universidad del Cauca. RFCS [en línea]. 2014 [citado 25 Jun 2020]; 16 (1): 17-23. Disponible en: <https://revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs/article/view/34/33>
12. Palma C, Zemelman V, Stevens J, Aranibar L, Zapata S, Hernández A. Análisis epidemiológico de onicomicosis diagnosticada por laboratorio en pacientes menores de 15 años. Rev Hosp Clín Univ Chile [en línea]. 2017 [citado 20 Jun 2020]; 28: 177-80. Disponible en: <https://redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/1300.pdf>
13. Sabogal M, Jiménez H, Morales C, Alvarado Z, Colmenares C. Micosis en los pies: descripción clínico-epidemiológica en un centro de referencia de Bogotá, Colombia.

- Infectio [en línea]. 2019 [citado 25 Jun 2020]; 23 (1): 39-44. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/754>
14. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* [en línea]. 2013 [citado 31 Mayo 2020]; 28 (11): 1480-1491. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12323>
 15. Dubljanin E, Džamić A, Vujčić I, Grujičić S, Arsenijević V, Mitrović S et al. Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses* [en línea]. 2016 [citado 4 Jun 2020]; 60 (1): 25-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12537>
 16. Papini M, Piraccini B, Difonzo E, Brunoro A. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* [en línea]. 2015 [citado 31 Mayo 2020]; 58 (11): 659-664. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12396>
 17. Rafat Z, Hashemi S, Saboor-Yaraghi A, Pouragha B, Taheriniya A, Moosavi A et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran. *J Mycol Med*. [en línea]. 2019 [citado 30 Mayo 2020]; 29 (3): 265-272. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523319300241?via%3Dihub>
 18. Pang SM, Pang YY, Fook-Chong S, Tan AL. Tinea unguium onychomycosis caused by dermatophytes: a ten-year (2005–2014) retrospective study in a tertiary hospital in Singapore. *Singap Med J* [en línea]. 2018 [citado 25 Jun 2020]; 59 (10): 524-527. Disponible en: <http://www.smj.org.sg/article/tinea-unguium-onychomycosis-caused-dermatophytes-ten-year-2005%E2%80%932014-retrospective-study>
 19. Youssef AB, Kallel A, Azaiz Z, Jemel S, Bada N, Chouchen A, et al. Onychomycosis: Which fungal species are involved? Experience of the laboratory of parasitology-mycology of the Rabta Hospital of Tunis. *J Mycol Med* [en línea]. 2018 [citado 4 Jun 2020]; 28 (4): 651-654. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523318300052?via%3Dihub>

20. Bitew A, Wolde S. Prevalence, risk factors, and spectrum of fungi in patients with onychomycosis in Addis Ababa, Ethiopia: a prospective study. *J.Trop.Med* [en línea]. 2019 [citado 4 Jun 2020]; 2019: 1-6. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2019/3652634/>
21. Gupta AK, Gupta G, Jain HC, Lynde CW, Foley KA, Daigle D, et al. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicenter Canadian sample of 30,000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venerol* [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 30 (9): 1567-1572. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13677>
22. Carvalho Ribeiro CS, Zaitz C, Framil V, Santos de Carvalho Ottoboni T, Santos de Carvalho Ottoboni M, Ribeiro R. Descriptive study of onychomycosis in a hospital in São Paulo. *Braz J Microbiol* [en línea]. 2015 [citado 25 Jun 2020]; 46 (2): 485-492. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822015000200485&lng=en&nrm=iso&tlng=en
23. Giniebra Marín GM, Rivera Rivadulla R, Gorrín Díaz Y, Linares Cánovas LP, Ordóñez Álvarez LY. Onicomycosis, factores predisponentes, características y dermatosis asociadas. *Rev. cienc. méd. Pinar Río* [en línea]. 2019 [citado 19 Jun 2020]; 23 (3): 380-386. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3926>
24. Bautista Jiménez MCB. Características epidemiológicas, diagnóstico microbiológico, factores de riesgo y calidad de vida en pacientes con diagnóstico clínico de tinea pedis y onicomycosis. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2013 [citado 19 Jun 2020]; Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9173.pdf
25. Salas-Campos I, Gross-Martínez NT. Agentes etiológicos de onicomycosis diagnosticados en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. *Acta méd costarric* [en línea]. 2012 [citado 23 Jun 2020]; 54 (2) 114-118. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-648695>

26. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gómez LM. Onicomicosis: afección común de difícil tratamiento. Rev Asoc Colomb Dermatol [en línea]. 2012 [citado 23 Jun 2020]; 20 (2): 149-158. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/224/202>
27. Nazar JR, Gerosa PE, Díaz OA. Onicomicosis: epidemiología, agentes causales y evaluación de los métodos diagnósticos de laboratorio. Rev Argent Microbiol [en línea]. 2012 [citado 23 Jun 2020]; 44 (1): 21-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2130/213022402005.pdf>
28. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onicomicosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. Rev Iberoam Micol [en línea]. 2012 [citado 23 Jun 2020]; 29 (3): 157-163. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140611001082?via%3Dihub>
29. Suchitra Shenoy M, Manjunath Shenoy M. Fungal nail disease (Onychomycosis); challenges and solutions. AMHS [en línea]. 2014 [citado 23 Jun 2020]; 2 (1): 48-53. Disponible en: <http://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321-4848;year=2014;volume=2;issue=1;spage=48;epage=53;aulast=Shenoy>
30. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology – an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. JDDG [en línea]. 2014 [citado 24 Jun 2020]; 12 (3): 188-210. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.12245>
31. Ghannoum M, Isham N. Fungal nail infections (onychomycosis): a never-ending story? PLOS Pathogens [en línea]. 2014 [citado 23 Jun 2020]; 10 (6): e1004105. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1004105&type=printable>
32. Baracy Klafke G, Alves da Silva R, Thaís de Pellegrin K, Orzechowski M. Analysis of the role of nail polish in the transmission of onychomycosis. An Brasil Dermatol [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2020]; 93 (6): 930-44. Disponible en:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000600930&lng=en&tlng=en

33. Yue X, Li Q, Wang H, Sun Y, Wang A, Zhang Q, et al. An ultrastructural study of *Trichophyton rubrum* induced onychomycosis. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2015 [citado 23 Jun 2020]; 15 (532): 1-8. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-015-1240-1>
34. Cruz R, Ponce E, Calderón L, Delgado N, Viellie P, Piontelli E. Micosis superficiales en la ciudad de Valparaíso, Chile. Período 2007-2009. *Rev Chil Infect* [en línea]. 2011 [citado 24 Jun 2020]; 28 (5): 404-409. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
35. Martínez-Herrera EO, Arroyo-Camarera S, Tejeda-García DL, Porras-López CF, Arenas R. Onychomycosis due to opportunistic molds. *An Brasil Dermatol* [en línea]. 2015 [citado 24 Jun 2020]; 90 (3): 334-7. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000300334&lng=en&tlng=en
36. Estrada Salazar GI, Chacón Cardona JA. Frecuencia de dermatomicosis y factores asociados en población vulnerable de la ciudad de Manizales, Colombia. 2011. *Rev.Salud Públ* [en línea]. 2016 [citado 24 Jun 2020]; 18 (6): 953-962. Disponible en: <http://mr.crossref.org/iPage?doi=10.15446%2Frsap.v18n6.51794>
37. Martinez E, Schlager H, Torres E, Porras C, Ramos L, Arroyo S, et al. Frequency of mixed onychomycosis with total nail dystrophy in patients attended in a Guatemalan Dermatology Center. *Infectio* [en línea]. 2018 [citado 23 Jun 2020]; 22 (2): 105-109. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/716>
38. Verrinder Veasey J, Nappi F, Zaitz C, Hitomi Muramatu L. Descriptive analysis of mycological examination of patients with onychomycosis treated in private practice. *An Brasil Dermatol* [en línea]. 2017 [citado 24 Jun 2020]; 92 (1): 134-6. Disponible en:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962017000100134&lng=en&tlng=en

39. Grover C, Khurana A. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea]. 2012 [citado 23 Jun 2020]; 78 (3): 263-70 Disponible en:
<http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2012;volume=78;issue=3;spage=263;epage=270;aulast=Grover>
40. Chaitra P, Kishore Bala N. Onychomycosis: Insights in disease development. Muller J Med Sci Res [en línea]. 2014 [citado 23 Jun 2020]; 5: (2): 101-105 Disponible en:
<http://www.mjmsr.net/article.asp?issn=0975-9727;year=2014;volume=5;issue=2;spage=101;epage=105;aulast=Chaitra>
41. Baswan S, Kasting GB, Li K, Wickett R, Adams B, Eurich S, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. Mycoses [en línea]. 2017 [citado 23 Jun 2020]; 60 (5): 284-295. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12592>
42. Beuscher T, Kelechi T. Onychomycosis: diagnosis, treatment and prevention. J Wound Ostomy Cont Nurs [en línea]. 2019 [citado 23 Jun 2020]; 46 (4): 333-335. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274864/>
43. Aditya K, Gupta MD, Daigle D, Carviel JL. The role of biofilms in onychomycosis. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2016 [citado 23 Jun 2020]; 74 (6): 1241-1246. Disponible en:
[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)00021-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)00021-9/fulltext)
44. Mohammadi F, Ghasemi Z, Familsatarian B, Salehi E, Sharifynia S, Barikani A, et al. Relationship between antifungal susceptibility profile and virulence factors in *Candida albicans* isolated from nail specimens. Rev Soc Bras Med Trop [en línea]. 2020 [citado 25 Jun 2020]; 53 (e20190214): 1-7. Disponible en:
<https://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v53/1678-9849-rsbmt-53-e20190214.pdf>

45. Fitzpatrick's Dermatology. 9 ed. Sewon Kang: MD, MPH; 2018.Vol 2.Enfermedades fúngicas. p. 2927-2929.
46. Monod M, Méhul B. Recent findings in onychomycosis and their application for appropriate treatment. J Fungi (Basel) [en línea]. 2019 [citado 24 Jun 2020]; 5 (1): 1-4. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-30813287>
47. Leung A, Lam JM, Leong K, Hon K, Barankin B, Leung A, et al. Onychomycosis: an updated review. Recent Pat on Inflammation & Allergy Drug Discov [en línea]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 14 (1): 32-45. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-31738146>
48. Pérez JE, Cardenas C, Hoyos A M. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la onicomiosis en un laboratorio de referencia, Manizales Caldas, 2009. Infectio [en línea]. 2011 [citado 22 Jun 2020]; 15 (3): 168-176. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n3/v15n3a05.pdf>
49. Tyring S, Lupin O, Hengge U. Tropical Dermatology. 2 ed. Inglaterra: Elsevier; 2017.
50. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: areview. J Fungi [en línea]. 2015 [citado 24 Jun 2020]; 1 (1): 30-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770011/>
51. Ríos Yuil J M, Rios Castro M. Correlación clínico-etiológica y factores asociados a onicomiosis. Dermatología CMQ [en línea]. 2011 [citado 22 Jun 2020]; 9 (3): 221-227. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55575>
52. Cobos Lladó D, Fierro Arias L, Arellano Mendoza I, Bonifaz A. La onicomiosis y su influencia en la calidad de vida. Dermatología CMQ [en línea]. 2016 [citado 18 Jun 2020]; 14 (4): 318-327. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2016/dcm164h.pdf>

53. Imbert JL, Gomez JVG, Escudero RB, Blasco JL. Onicomycosis por levaduras no comunes en diabéticos de un centro de salud, SEMERGEN – Medicina de familia [en línea]. 2015 [citado 19 Jun 2020]; 42 (7): 449-457. Disponible en: <https://www.http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.08.006sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S113835931500307X?via%3Dihub>
54. Atsushi F, Washio K, Kanako O, Kumiko T, Chiyomaaru K, Ohno Y, et al. Onychomycosis as a warning sign for peripheral arterial disease. Acta Derm Venereol [en línea]. 2013 [citado 21 Jun 2020]; 93: 747-748. Disponible en: https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/93/6/3894.pdf
55. Canle D, Fernández R, Cid A. Celulitis por Microascus trigonosporus (anamorfo Scopulariopsis trigonospora). Galicia Clínica | Sociedad de Galega de Medicina Interna [en línea]. 2013 [citado 21 Jun 2020]; 74 (2): 65-67. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4276738>
56. Capote AM, Ferrara G, Panizo MM, García N, Alarcón V, Reviakina V, et al. Micosis superficiales: casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Caracas, Venezuela (2001-2014). Invest Clin [en línea]. 2016 [citado 18 Jun 2020]; 57 (1): 47. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100006&lng=es&tlng=es.
57. Ferreira E, Rodrigues Portella M, Doring M. Changes to the feet of institutionalized elderly persons. Rev Bras Geriatr Gerontol [en línea]. 2018 [citado 18 Jun 2020]; 21 (3): 352-359. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232018000300352&lng=en&tlng=en
58. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Bologna Dermatología. 4 ed. España: Elsevier; 2018. p. 1263-1264.
59. Petrokilidou C, Gaitanis G, Bassukas I, Velegraki A, Guevara E, Vardaki M, et al. Emerging optical techniques for the diagnosis of onychomycosis. Applied sciences [en

- línea]. 2020 [citado 3 Jul 2020]; 10 (7): 2340. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/7/2340>
60. Widaty S, Miranda E, Bramono K, Menaldi S, Marissa M, Oktarina C, et al. Prognostic factors influencing the treatment outcome of onychomycosis *Candida*. *Mycoses* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 63 (1): 71-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.13018>
 61. Chabasse D, Pihet M. Méthodes de diagnostic d'une onychomycose. *J Mycol Med* [en línea]. 2014 [citado 3 Jul 2020]; 24 (4): 269-278. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458363/>
 62. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical and overview diagnostic. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 80 (4): 835-851. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959961/>
 63. Yorulmaz A, Yalcin B. Dermoscopy as a first step in the diagnosis of onychomycosis. *Advances in Dermatology and Allergology* [en línea]. 2018 [citado 3 Jul 2020]; 35 (3): 251-258. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008642/>
 64. Gomez-Moyano E, Crespo Erchiga V, Martínez Pilar L, Godoy Diaz DJ. ¿Cuál es el valor real de los cultivos como herramienta diagnóstica en las onicomycosis? *Rev Iberoam Micol* [en línea]. 2015 [citado 3 Jul 2020]; 32 (2): 129-133. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140614000473>
 65. Velásquez Agudelo V, de Bedout Gómez C, Cardona Arias JA, Cano Restrepo LE. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la biopsia ungueal en las onicomycosis. *Rev Iberoam Micol* [en línea]. 2019 [citado 3 Jul 2020]; 36 (2): 72-78. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140619300099>
 66. Pérez Calonge JJ, Casado Hernández I, Nuño FS. Técnica de examen directo de la onicomycosis mediante microscopía con hidróxido de potasio. *Rev Esp Podol* [en línea].

- 2017 [citado 4 Jul 2020]; 28 (1): 46-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210123817300026?via%3Dihub>
67. Tchernev G, Penev PK, Nenoff P, Zisova LG, Cardoso JC, Taneva T, et al. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr* [en línea]. 2012 [citado 4 Jul 2020]; 163 (1): 1-12. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10354-012-0139-3>
68. Mohtady H, Nassar A, Elbadawy NE, Abdelhafiz M. The role of PCR in the diagnosis of dermatophytes in onychomycosis. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents* [en línea]. 2020 [citado 4 Jul 2020]; 9 (3): 4. Disponible en: <http://imed.pub/ojs/index.php/IAJAA/article/view/2358>
69. Lipner S, Scher R. Onychomycosis treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 80 (4): 853-867. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32187-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32187-X/fulltext)
70. Gupta A, Verteeg S, Shear N. Onychomycosis in the 21st Century: an update on diagnosis, epidemiology and treatment. *J Cutan Med Surg* [en línea]. 2017 [citado 1 Jul 2020]; 21 (6): 525-539. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475417716362>
71. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenas D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol* [en línea]. 2010 [citado 1 Jul 2020]; 27 (2): 49-56. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2010-27/049056.pdf>
72. Arenas R. *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*. 6 ed. McGraw Hill; 2015. Capítulo 94. Tiñas; p. 485-496.
73. Christenson JK, Peterson GM, Naunton M, Bushell M, Kosari S, Baby KE, et al. Challenges and opportunities in the management of onychomycosis. *J Fungi* [en línea]. 2018 [citado 2 Jul 2020]; 4 (3): 1-10. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/4/3/87/htm>

74. Yebra C, Gómez M, Alvarez M. Tratamiento de las onicomicosis. ¿Tópico o sistémico? FMC [en línea]. 2013 [citado 1 Jul 2020]; 20 (9): 537-546. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207213706558?via%3Dihub>
75. Gupta A, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. F1000 Research [en línea]. 2019 [citado 1 Jul 2020]; 8 (968): 1-7. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-968/v1>
76. Auvinen T, Tiihonen R, Soini M, Wangel M, Sipponen A, Jokinen J. Efficacy of topical resin lacquer, amorolfine and oral terbinafine for treating toenail onychomycosis: a prospective, randomized, controlled, investigator-blinded, parallel-group clinical trial. Br J Dermatol [en línea]. 2015 [citado 29 Jun 2020]; 173: 888-889. Disponible en: <https://algeos.com/filemanager/The%20British%20Journal%20of%20Dermatology%20-%202015%20173%204%20940-948.pdf>
77. Córdoba A, Távara P, Mandredi M. Therapeutic approach for toenail onychomycosis: literature review and cost-effectiveness analysis. Foot Ankle Int [en línea]. 2014 [citado 29 Jun 2020]; 7 (2): 3. Disponible en: <http://faoj.org/2014/06/30/therapeutic-approach-for-toenail-onychomycosis-literature-review-and-cost-effectiveness-analysis/>
78. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. Expert Rev Anti-infect Ther [en línea]. 2018 [citado 2 Jul 2020]; 16 (12): 1-27. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1544891>
79. Kaspers S, Hawke K, Guo L, Kerin G, Bell S, Magin P, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2017 [citado 2 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010031.pub2/full>
80. Cerquera E. Eficacia y seguridad de la terbinafina oral en pauta intermitente o pulsátil versus pauta continua para el tratamiento de la onicomicosis en mayores de 18 años. Rev Fac Med [en línea]. 2016 [citado 2 Jul 2020]; 64 (1): 59-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n1/v64n1a09.pdf>

81. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network meta-analysis of onychomycosis treatments. *Skin Appendage Disord* [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2020]; 1 (2): 74-81. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/433473>
82. García Mariño J. Tratamiento de la onicomicosis con itraconazol y terbinafina: revisión sistemática, Universidad de da Coruña [en línea] 2019 [citado 2 Jul 2020]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2183/24207>
83. Arndt K, LeBoit P, Wintroub B, Stein Gold LF, Rosen T. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention strategies. *Semin Cutan Med Surgery* [en línea]. 2016 [citado 2 Jul 2020]; 35 (3S): 1-20. Disponible en: https://www.globalacademycme.com/sites/default/files/documents/cme_activity/scms_su_pl_onychomycosis0316_v7_web.pdf
84. Rose A, Sarnoff DS. Therapeutic update: onychomycosis. *J Drugs Dermatol* [en línea]. 2014 [citado 1 Jul 2020]; 13 (10): 1173-1175. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961614P1173X>
85. Zhang L, Xu H, Shi Y, Yu J, Tao Y, Li X. An exploration of the optimum dosage and number of cycles of itraconazole pulse therapy for severe onychomycosis. *Mycoses* [en línea]. 2018 [citado 2 Jul 2020]; 61 (10): 736-742. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.12799>
86. Gupta AK, Versteeg S, Shear NH, Piguet V, Tosti A, Piraccini BM. A practical guide to curing onychomycosis: how to maximize cure at the patient, organism, treatment, and environmental level. *Am J Clin Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 29 Jun 2020]; 20 (1): 123-133. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-018-0403-4>
87. Krasaeath R, Elizondo J. Topical antifungals for treatment of onychomycosis. *Am Fam Physician* [en línea]. 2016 [citado 1 Jul 2020]; 94 (9): 734. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/1101/p734.html>
88. Monti D, Mazzantini D, Tampucci S, Vecchione A, Celandroni F, Burgalassi S, et al. Ciclopirox and efinaconazole transungual permeation, antifungal activity, and proficiency

- to Induce resistance in *Trichophyton rubrum*. ASM [en línea]. 2019 [citado 1 Jul 2020]; 63 (10): 1-11. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/aac/63/10/e00442-19.full.pdf>
89. Ríos LF, Gómez LM, Barrientos JG, Becerra L, Colina YA. Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomicosis. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2020 [citado 3 Jul 2020]; 64 (3): 270-286. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2020/rmd203e.pdf>
90. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [en línea]. 2013 [citado 2 Jul 2020]; 88 (11): 762-770. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2013/1201/p762.html>
91. Lipner SR. Pharmacotherapy for onychomycosis: new and emerging treatments. *Expert Opin Pharmacother* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 20 (6): 725-735. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2019.1571039>
92. Pollak RA, Jo Siu WJ, Tatsumi Y, Pillai R. Efinaconazole topical solution, 10%: factors contributing to onychomycosis success. *J Fungi* [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2020]; 1 (2): 107-114. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/1/2/107/htm>
93. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020 [citado 2 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012093.pub2/full>
94. Kawai M. Characteristics and efficacy of two topical therapeutic agents for onychomycosis: efinaconazole 10% solution and luliconazole 5% solution. *Med Mycol J* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 60 (3): 71-74. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/mmj/60/3/60_19.006/article
95. Sprenger AB, Malta Purim KS, Sprenger F, Queiroz F. A week of oral terbinafine pulse regimen every three months to treat all dermatophyte onychomycosis. *J Fungi* [en línea]. 2019 [citado 2 Jul 2020]; 5 (3): 1-12. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/5/3/82>

96. Becker C, Bershaw A. Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature. *Dermatol Online J* [en línea]. 2013 [citado 29 Jun 2020]; 19 (9): 1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050286/>
97. Liu C, Zhang L, Zeng H-Y, Bei H, Chen SP, Wu YX, et al. The energy density and treatment times are the main factors that affect the efficacy of long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser treatment for onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Dermatology* [en línea]. 2018 [citado 1 Jul 2020]; 234 (3-4): 105-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041183/>
98. Kumar Bhatta A, Keyal U, Wang XL. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [en línea]. 2016 [citado 1 Jul 2020]; 15: 228-235. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305746225_Photodynamic_therapy_for_onychomycosis_A_systematic_review
99. Yeung K, Ortner VK, Martinussen T, Paasch U, Haedersdal M. Efficacy of laser treatment for onychomycotic nails: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Lasers Med Sci* [en línea]. 2019 [citado 1 Jul 2020]; 34 (8): 1513-1525. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254131/>
100. Gupta A, Simpson F. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* [en línea]. 2012 [citado 29 Jun 2020]; 25 (6): 574-581. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1529-8019.2012.01519.x>
101. Angelo T, Borgheti-Cardoso LN, Martins Gelfuso G, Fleury Taveira S, Gratieri T. Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: a review. *Med Mycol* [en línea]. 2017 [citado 29 Jun 2020]; 55 (5): 461-475. Disponible en: <https://academic.oup.com/mmy/article/55/5/461/2628990>
102. Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW, Rieder EA. A clinical review of laser and light therapy for nail psoriasis and onychomycosis. *Dermatologic Surg* [en línea]. 2017 [citado 29 Jun 2020]; 43 (2): 161-172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465251/>

103. Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res* [en línea]. 2014 [citado 1 Jul 2020]; 7 (34): 1-10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1757-1146-7-34>
104. Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses diagnosis. therapy and prophylaxis of fungal diseases* [en línea]. 2012 [citado 1 Jul 2020]; 55 (6): 541-551. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x>
105. Kumar Bhatta A, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci* [en línea]. 2016 [citado 2 Jul 2020]; 32: 469-474. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-016-2110-9>
106. Robres P, Aspiroz C, Rezusta A, Gilaberte Y. Utilidad de la terapia fotodinámica en el manejo de la onicomycosis. *Actas Dermosifiliográficas (España)* [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2020]; 106 (10): 795-805. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-utilidad-terapia-fotodinamica-el-manejo-articulo-S0001731015003749>
107. Bueno de Oliveira G, Antonio CR, Antonio JR, Alves Tomé F. The association of fractional CO2 laser 10.600 nm and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis. *An Brasil Dermatol* [en línea]. 2015 [citado 1 Jul 2020]; 90 (4): 468-71. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/abd/v90n4/0365-0596-abd-90-04-0468.pdf>
108. Ma W, Si C, Chenchen MD, Carrero K, Martin L, Liu M. et al. Laser treatment for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* [en línea]. 2019 [citado 1 Jul 2020]; 98 (48): e17948. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2019/11290/Laser_treatment_for_onychomycosis_A_systematic.11.aspx
109. Amichai B, Nitzan B, Mosckovitz R, Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br J Dermatol* [en línea]. 2010 [citado 29 Jun 2020]; 162 (1): 46-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19785609/>

110. Dars S, Banwell H, Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res* [en línea]. 2019 [citado 29 Jun 2020]; 12 (22): Disponible en: <https://jfootankleres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13047-019-0332-3>
111. Heinlin J, Maisch T, Zimmermann JL, Shimizu T, Holzmann T, Simon M, et al. Contact-free inactivation of *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis* by cold atmospheric plasma treatment. *Futury Microbiology* [en línea]. 2013 [citado 29 Jun 2020]; 8 (9): 1097-1106. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.13.86>
112. Bulson J, Liveris D, Derkatch I, Friedman G, Geliebter J, Park S, et al. Non-thermal atmospheric plasma treatment of onychomycosis in an in-vitro human nail model. *Mycoses* [en línea]. 2019 [citado 29 Jun 2020]; 63: (2) 225-232. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13030>
113. Dhamoon RK, Popli H, Gupta M. Novel drug delivery strategies for the treatment of onychomycosis. *Pharm.Nanotechnol* [en línea]. 2019 [citado 1 Jul 2020]; 7 (1): 24-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691844/>
114. Wang F, Yang P, Choi J, Antovski P, Zhu Y, Xu X, et al. Cross-Linked fluorescent supramolecular nanoparticles for intradermal controlled release of antifungal drug—A therapeutic approach for onychomycosis. *ACS Nano* [en línea]. 2018 [citado 4 Jul 2020]; 12 (7): 6851-6859. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851454/>
115. Mahtab A, Anwar M, Mallick N, Naz Z, Jain G, Ahmad F. Transungual delivery of ketoconazole nanoemulgel for the effective management of onychomycosis. *AAPS Pharm Sci Tech* [en línea]. 2016 [citado 4 Jul 2020]; 17 (6): 1477-1490. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857516/>
116. Ibrahim Elsherif N, Shamma N, Abdelbary G. Terbinafine hydrochloride trans-ungual delivery via nanovesicular systems: In vitro characterization and ex vivo evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech* [en línea]. 2016 [citado 4 Jul 2020]; 18 (2): 551-562. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27138036/>

117. El-sherif NI, Shamma R, Abdelbary G. In-situ gels and nail lacquers as potential delivery systems for treatment of onychomycosis. A comparative study. J Drug Deliv Sci Technol [en línea]. 2018 [citado 4 Jul 2020]; 43: 253-261. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/320572589_In-situ_gels_and_nail_lacquers_as_potential_delivery_systems_for_treatment_of_onychomycosis_A_comparative_study
118. Zeichner JA. Onychomycosis to fungal superinfection: prevention strategies and considerations. Journal Drugs Dermatol [en línea]. 2015 [citado 29 Jun 2020]; 14 (10): s32-s34. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615S0032X>
119. Tosti A, Elewski B. Onychomycosis: practical approaches to minimize relapse and recurrence. Skind Appendage Disorders [en línea]. 2016 [citado 30 Jun 2020]; 2 (1-2): 83-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096127/>
120. Oñate Mendez B. Revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico de la onicomycosis en podología. [tesis en Podología en línea]. España. Universidad de Extremadura, Centro Universitario de Plasencia 2016 [citado 1 Jul 2020]. Disponible en: http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4465/TFGUEx_2016_Oñate_Mendez.pdf?sequence=4&isAllowed=y
121. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British association of dermatologists guidelines for the management of onychomycosis 2014. Br J Dermatol [en línea]. 2014 [citado 1 Jul 2020]; 171: 937-958. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.13358>

ANEXOS

Anexo 1. Tablas

Tabla A.1 Matriz consolidativa de capítulo 1 del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia, tipo de estudio, términos utilizados y operadores lógicos

Tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio						
Nivel de evidencia Criterios Oxford	Tipo de estudio Todos los artículos y libros	Términos y operadores lógicos utilizados		Metabuscador utilizado	Número de artículos/ libros totales	Total artículos resultantes utilizados
		DeCS	MeSH			
				BVS	23	1561
				HINARI	3	1133
				PubMed	16	4298
				SciELO	8	243
				LILIACS	5	73
				Google Scholar	10	7854
				MedlinePlus	1	176
				Libros	1	
Matriz de evidencia científica (Capítulo 1)						
A	1a	1	Estudio Prospectivo Observacional	Onychomycosis AND Etiology	SciELO	
		1	Revisión Sistemática	Onychomycosis AND Prevalence	Pubmed	
		1	Estudio Multicéntrico	Onicomycosis AND Etiología	Pubmed	
		1	Revisión Sistemática y Meta- análisis	Onychomycosis AND Prevalence	Pubmed	
	1b	1	Estudio Prospectivo No Aleatorizado	Onychomycosis AND Prevalence	Pubmed	
		1	Estudio Descriptivo y Prospectivo	Onicomycosis AND Manifestaciones Clínicas	SciELO	

	2	Estudio Prospectivo Observacional		Onychomycosis AND Etiology	LILIACS
				Onychomycosis AND Epidemiology AND Prevalence	BVS
	2	Estudio Retrospectivo Observacional	Onicomicosis AND Etiología		Pubmed
					LILIACS
	1	Estudio Descriptivo		Onychomycosis AND Epidemiology	Pubmed
	1	Estudio Transversal Retrospectivo	Complicaciones Clínicas AND Onicomicosis		SciELO
	1	Estudio Transversal	Complicaciones Clínicas AND Onicomicosis		Google Scholar
1c	1	Revisión Sistemática		Onychomycosis AND Signs and Symptoms	BVS
	1	Descriptivo Transversal	Onicomicosis AND Manifestaciones Clínicas		Google Scholar
	2	Estudio Descriptivo			BVS
				Onicomicosis AND Etiología, Onychomycosis AND Etiology	Pubmed
	3	Serie de Casos		Pathogenesis AND Onychomycosis	BVS
				Physiopathology AND Onychomycosis	BVS
			Onicomicosis AND Prevalencia		BVS
B	2a	1	Estudio de Cohorte	Pathogenesis AND	BVS

Onychomycosis

	1	Estudio Descriptivo Retrospectivo	Onicomicosis AND Prevalencia	Pubmed
	1	Meta-Análisis	Onychomycosis AND Etiology	Pubmed
	2	Estudio Explicativo	Pathogenesis AND Onychomycosis OR Physiopathology AND Onychomycosis	BVS BVS
	1	Estudio Descriptivo	Onicomicosis AND Etiología	Google Scholar
	3	Estudio Retrospectivo	Onychomycosis AND Epidemiology	Pubmed
			Onychomycosis AND Epidemiology, Onychomycosis AND Prevalence	BVS Medline
2b	1	Estudio Explicativo	Pathogenesis AND Onychomycosis	BVS
	1	Estudio de Casos y Controles	Clinical Complications AND Onychomycosis OR Clinical Complications WITH Onychomycosis	HINARI
	1	Estudio Prospectivo Observacional	Clinical Complications AND Onychomycosis	SciELO
	3	Estudio Descriptivo	Pathogenesis AND Onychomycosis	BVS
			Pathogenesis AND Onychomycosis	Google Scholar
			Clinical Complications AND Onychomycosis	SciELO

2c	2	Revisión Sistemática		Signs AND Symptoms ADJ Onychomycosis	Pubmed
			Complicaciones Clínicas AND Onicomicosis		Google Scholar
	3	Estudio Descriptivo Observacional			BVS
				Onychomycosis AND Epidemiology, Onychomycosis AND Prevalence	BVS
			Onicomicosis And Prevalencia		BVS
	3	Estudio Observacional Descriptivo Transversal	Onicomicosis AND Epidemiología, Onicomicosis AND Prevalencia		Google Scholar
			Onicomicosis AND Epidemiología, Onicomicosis AND Prevalencia		Pubmed
					BVS
	2	Estudio Descriptivo Correlacional			Pubmed
				Onychomycosis AND Epidemiology, Onychomycosis AND Prevalence	Pubmed
	2	Estudio Explicativo		Pathogenesis AND Onychomycosis OR Physiopathology AND Onychomycosis	BVS
					BVS
	9	Estudio Descriptivo	Onicomicosis AND Etiología	Onychomycosis AND Etiology	Google Scholar
				Onychomycosis AND Etiology	Google Scholar
				Onychomycosis AND Etiology	Pubmed
			Onychomycosis AND Etiology	LILIACS	
		Complicaciones Clínicas AND onicomicosis OR Complicaciones		HINARI	

			Clínicas WITH Onicomycosis		HINARI
			Onicomycosis AND Prevalencia		BVS
				Onychomycosis AND Epidemiology, Onychomycosis AND Prevalence	SciELO
			Onicomycosis AND Epidemiología		Google Scholar
3a	1	Casos y Controles		Physiopathology AND Onychomycosis	BVS
	1	Revisión Sistemática		Onychomycosis AND Etiology	BVS
3b	3	Estudio Descriptivo			SciELO
			Onicomycosis AND Etiología	Onychomycosis AND Etiology	LILIACS
	1	Estudio Exploratorio		Onychomycosis AND Etiology	SciELO
	1	Descriptivo Observacional	Onicomycosis AND Prevalencia		Google Scholar
C	4c	1	Estudio Descriptivo	Physiopathology AND Onychomycosis	BVS
D	5d	1	Artículo de Revisión	Onychomycosis AND Epidemiology	Pubmed
		1	Estudio Descriptivo	Onychomycosis AND Signs and Symptoms	BVS

Tabla A.2 Matriz consolidativa de capítulo 2 del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia, tipo de estudio, términos utilizados y operadores lógicos

Tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio							
Nivel de evidencia Criterios Oxford	Tipo de estudio Todos los artículos y libros	Términos y operadores lógicos utilizados			Metabuscador utilizado	Número de artículos/ libros totales	Total artículos resultantes utilizados
		DeCS	MeSH				
---- No. Artículos Utilizados					BVS	8	2,037
					HINARI	10	684
					PubMed	19	5,642
					SciELO	0	18
					LILACS	7	152
					Google Scholar	11	26,310
					MedlinePlus Libros	0 1	0
Matriz de evidencia científica (Capítulo 2)							
A	1a	1	Revisión Sistemática y Meta-Análisis	Onicomicosis AND Métodos Terapéuticos OR Conductas Terapéuticas		BVS	
		1	Guía Clínica de Actualización		Onychomycosis AND Treatment Failure	Google Scholar	
		1	Revisión Sistemática		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	Google Scholar	
		1	Artículo de Revisión		Onychomycosis AND Treatment	Pubmed	
		3	Meta-Análisis		Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed	

			Onychomycosis AND Effective Therapy, Onychomycosis AND Effective Treatment	BVS
				Google Scholar
1b	2	Estudio Descriptivo - Pruebas Diagnósticas	Onychomycosis AND Prevention	Pubmed
			Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed
	1	Estudio Multicéntrico	Onychomycosis AND Effective Treatment	Google Scholar
	2	Estudio Experimental		LILACS
			Therapeutics Methods AND Onychomycosis	HINARI
	1	Estudio Transversal	Therapeutics Methods AND Onychomycosis	Pubmed
	1	Estudio Prospectivo Aleatorizado	Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	HINARI
	1	Estudio Clínico Aleatorizado	Onychomycosis AND Effective Therapy	LILACS
1c	1	Artículo de Revisión	Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed

	3	Estudio Descriptivo		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	Google Scholar
				Therapeutics Methods AND Onychomycosis	HINARI
			Onicomycosis AND Diagnóstico	Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed
	1	Descriptivo Transversal		Onychomycosis AND Diagnosis	HINARI
	2	Revisión Narrativa		Onychomycosis AND Effective Treatment, Onychomycosis AND Effective Therapy	BVS Pubmed
	1	Revisión Sistemática		Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed
	1	Descriptivo Observacional		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	LILIACS
B	2a	1	Estudio Descriptivo	Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	LILIACS
		1	Revisión Sistemática	Onychomycosis AND Diagnosis, Treatment AND Prevention	Google Scholar

	1	Meta-análisis		Onychomycosis AND Effective Treatment	Google Scholar
	1	Artículo de Revisión		Onychomycosis AND Treatment Failure	Google Scholar
	1	Revisión Narrativa		Onychomycosis AND Effective Therapy	Pubmed
2b	1	Exploratorio Transversal		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	BVS
	1	Revisión Bibliográfica	Onicomycosis AND Fallo Terapéutico		Google Scholar
	1	Estudio Descriptivo		Onychomycosis AND Prevention	Pubmed
	1	Descriptivo Transversal		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	HINARI
	2	Revisión Sistemática		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	HINARI
				Onychomycosis AND Diagnosis	Pubmed
2c	3	Artículo de Revisión		Onychomycosis AND Prevention	Pubmed

		Onicomycosis AND Diagnóstico	Google Scholar	
		Onicomycosis AND Diagnosis	Pubmed	
1	Estudio Retrospectivo	Onychomycosis AND Diagnosis	BVS	
1	Revisión Narrativa	Onychomycosis AND Effective Therapy, Onychomycosis AND Effective Treatment	BVS	
2	Estudio Exploratorio		BVS	
		Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	HINARI	
1	Estudio Descriptivo	Therapy Response Or Effective Response AND Onychomycosis	Pubmed	
1	Estudio Observacional Prospectivo	Onychomycosis AND Effective Treatment	Pubmed	
3a	1	Revisión Sistemática	Onychomycosis AND Effective Treatment, Onychomycosis AND Effective Therapy	LILIACS
	1	Serie de Casos	Onicomycosis AND Diagnóstico	HINARI
	2	Revisión Narrativa		Google Scholar

				Onychomycosis AND Effective Therapy, Onychomycosis AND Effective Treatment	Pubmed
		1	Estudio Descriptivo	Onychomycosis AND Effective Therapy	Pubmed
		1	Estudio Exploratorio	Therapeutics Methods AND Onychomycosis OR Therapeutics Approaches AND Onychomycosis	HINARI
3b		1	Casos y Controles	Therapeutics Methods AND Onychomycosis	LILIACS
		1	Revisión Sistemática - Meta Análisis	Therapeutics Methods AND Onychomycosis	Pubmed
C	4c	1	Estudio Descriptivo	Therapeutics Methods AND Onychomycosis	BVS
D	5d	1	Estudio Descriptivo	Therapeutics Methods AND Onychomycosis	HINARI

Tabla A.3 Antifúngicos para el tratamiento de onicomicosis

	Terbinafina		Itraconazol		Fluconazol	
	Manos	Pies	Manos	Pies	Manos	Pies
Dosis adultos	250 mg/día por 6 semanas	250 mg/día por 12 semanas	200 mg dos veces al día por 12 semanas	200 mg/día por 8 semanas	150 mg una vez por semana por 6 a 9 meses	150 mg una vez por semana por 12 a 18 meses
Dosis niños	<20 kg: 62.5 mg/día 20-40 kg: 125 mg/día >40 kg: dosis de adultos		5 mg/kg/día por 8 semanas	5 mg/kg/día por 12 semanas	3-6 mg/kg una vez por semana por 12 semanas	3-6 mg/kg una vez por semana por 26 semanas
Tasa de curación micológica	79%	70%	61%	54%	--	--
Tasa de curación completa	59%	38%	47%	14%	--	--
Efectos secundarios comunes	Cefalea, síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, alteraciones hepáticas y disgeusia.		Cefalea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, dolor abdominal, hipertrigliceridemia y elevación de enzimas hepáticas.		Cefalea, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, dolor abdominal, diarrea y elevación de transaminasas.	
Efectos secundarios ocasionales	Lesión hepática, insuficiencia hepática, síntomas depresivos, neutropenia severa, trombocitopenia, agranulocitosis pancitopenia, anemia, pérdida de la audición, angioedema, reacciones alérgicas, síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico.		Lesión hepática, insuficiencia hepática, síntomas depresivos, neutropenia severa, trombocitopenia, agranulocitosis pancitopenia, anemia, pérdida de la audición, angioedema, reacciones alérgicas, síndrome de Stevens-Johnson, trastornos menstruales y disfunción eréctil.		Anafilaxia, prolongación QT, convulsiones, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis trombocitopenia, colestasis, síndrome de Johnson, necrosis, lesión e insuficiencia hepática.	

Fuente: realización propia, información tomada de Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol* [en línea]. 2010 [citado 1 jul 2020]; 27 (2): 49-56. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2010-27/049056.pdf>

Meseguer-Yebra C, Bordel Gómez MT, Cardeñoso Álvarez ME. Tratamiento de las onicomicosis. ¿Tópico o sistémico? *FMC* [en línea]. 2013 [citado 1 jul 2020]; 20 (9): 537-546. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207213706558?via%3Dihub>

Widaty S, Miranda E, Bramono K, Menaldi SL, Marissa M, Oktarina C, et al. Prognostic factors influencing the treatment outcome of onychomycosis *Candida*. *Mycoses* [en línea]. 2019 [citado 2 jul 2020]; 63 (1): 71-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.13018>

Anexo 2. Entrevistas a dermatólogos.

Profesional: Dr. Mackvany Claudio Bernardo Bautista Jiménez.

Graduado de Médico y Cirujano de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

En 2013 realizó la tesis «Características epidemiológicas, diagnóstico microbiológico, factores de riesgo y calidad de vida en pacientes con diagnóstico clínico de tinea pedis y onicomicosis.»

Especialidad en Dermatología en INDERMA, Guatemala, 2014–2016.

Labora actualmente en clínica privada en San Juan Sacatepéquez.

Acceso: <https://www.youtube.com/watch?v=gDP0cfi43KY&feature=youtu.be>

1. Según su ejercicio profesional, ¿la onicomicosis ha sido principalmente motivo de consulta del paciente o un hallazgo de manera incidental?

«Principalmente ha sido el motivo de consulta del paciente. Sin embargo, en múltiples casos lo he detectado como un hallazgo incidental.»

2. Según su experiencia, ¿cuál es el agente etiológico más frecuente en Guatemala?

«En mi experiencia, he observado que el agente etiológico más frecuente se encuentra en el grupo de los dermatofitos. Sería difícil decir si *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*.»

3. ¿Cuál es el perfil epidemiológico de las personas afectadas por onicomicosis?

«El perfil epidemiológico que he observado es: sexo femenino, entre la segunda y la cuarta década de la vida, perfil socioeconómico bajo, ocupación en oficios domésticos o trabajo de oficina, higiene deficiente, antecedente de enfermedades de base como hipertensión arterial, cardiopatías, insuficiencia venosa superficial y diabetes mellitus.»

4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de onicomicosis, tanto físicas como fisiológicas y psicológicas?

- «Físicas: pérdida de la anatomía del aparato ungueal, onicocriptosis en diferentes grados y limitación en el uso de algunos tipos de calzado.»
- «Fisiológicas: abasia, dolor e infecciones bacterianas secundarias.»
- «Psicológicas: culpa, vergüenza, frustración, limitación de las actividades sociales y calidad de vida deteriorada.»

5. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos más utilizados en caso de sospecha clínica de onicomicosis? Y, ¿cuál es el más eficaz?

«Según la literatura, el estándar de oro sigue siendo la identificación del agente causal a través de medios de cultivo como Sabouraud y Mycosel. Sin embargo, en mi experiencia he optado por biopsia de lámina ungueal con tinción de PAS, debido a que requiere menos tiempo para el procesamiento de la muestra en comparación con el cultivo micológico, es el más sensible y específico.»

6. En caso de tener diagnóstico clínico de onicomicosis, pero cultivo con resultado negativo, ¿se procede a dar tratamiento o se utiliza otro método diagnóstico como PCR o tomografía de coherencia óptica?

«En esos casos he optado por realizar biopsia para confirmación del diagnóstico antes de iniciar tratamiento.»

7. ¿Existe algún protocolo para el manejo de onicomicosis en Guatemala actualmente? Si la respuesta es NO, ¿bajo qué guía o normativa se puede iniciar el tratamiento?

«No existe un protocolo para el manejo de la onicomicosis en este país debido a que no está incluida dentro de los problemas de salud de prioridad. Sin embargo, sí existen protocolos a nivel internacional en el gremio de Dermatólogos. En mi experiencia, me baso en las guías de la Academia Americana de Dermatología y en los tratamientos aprobados por la FDA de Estados Unidos.»

8. Según su experiencia, ¿cuál es el tratamiento de elección para onicomicosis y vía de administración farmacológica más efectiva?

«Antes que nada, deben de tomarse en cuenta los siguientes aspectos: a) edad del paciente, ya que el antifúngico sistémico se debe calcular por kg de peso/día en

pacientes pediátricos o en adultos con bajo peso. En el caso de ancianos, puede optarse por terapia láser; b) enfermedades concomitantes y uso de medicamentos actuales, debido a que los antifúngicos sistémicos tienen ciertas restricciones; c) exámenes de laboratorio previos a tratamiento como hematología, pruebas de función hepática y pruebas de función renal, y d) agente etiológico identificado, que en el caso de dermatofitos y mohos no dermatofitos, terbinafina y butenafina son más eficaces, mientras que los azoles son más eficaces en levaduras e infecciones mixtas.

Considero que la combinación de antifúngico sistémico + antifúngico tópico + avulsión química o quirúrgica de la lámina ungueal afectada es lo que más efectividad ha demostrado. Respecto a la vía de administración prefiero antifúngico sistémico debido a que puede llegar a las áreas hiperqueratósicas en las que no pueden penetrar las presentaciones tópicas ni el láser. Además, la farmacocinética del medicamento permite que se almacene en piel, pelo y uñas durante varias semanas.»

9. ¿En qué tipo de pacientes está indicada la terapia laser? ¿Se utiliza como monoterapia o se asocia a tratamiento farmacológico?

«Está aprobada por la FDA para los casos de onicomicosis superficial o en pacientes que tienen contraindicado el uso de antifúngicos. Puede utilizarse en monoterapia o combinado con antifúngicos sistémicos y tópicos si no hay contraindicación con estos.»

10. Según su experiencia clínica, ¿cuál es el tratamiento de elección en un paciente inmunosuprimido? ¿Recomienda tratarlo?

«Depende del estado de inmunosupresión. Existen casos en los que puede tratarse como en un paciente inmunocompetente, sin embargo, deben de tomarse en cuenta los aspectos anotados en la pregunta No. 8. En lo personal, sí recomiendo que se realice tratamiento de algún tipo ya que se han reportado complicaciones importantes en caso de no hacerlo.»

11. Con respecto a las nuevas terapias, ¿cuáles podrían ser utilizadas, o ya se están utilizando, en Guatemala?

«Considero que ninguna de las terapias nuevas aporta beneficios significativos a nuestra población. Son tratamientos de costo elevado y que no aportan un beneficio mayor del que se tiene con las terapias actuales. Por ejemplo, la crema efinaconazol tiene un costo mucho más alto que las cremas existentes en este país y sólo tiene aprobación para la forma leve de la enfermedad. El tratamiento láser emplea un equipo de alto costo que

requiere de consumibles constantemente, se necesita de una persona entrenada para realizar las sesiones y no ofrece beneficio para las formas más severas de onicomicosis (que son las más comunes).»

12. En el caso de onicomicosis severa o crónica, ¿cuál sería el abordaje terapéutico?

¿Es recomendable la avulsión ungueal?

«Sí. En los casos más severos se requiere de avulsión química o quirúrgica, ya que los hongos se ven protegidos por un ambiente hiperqueratósico que no permite a los medicamentos llegar hasta los agentes micológicos. Además, es indispensable la destrucción de los dermatofitomas para evitar fallos terapéuticos y no debe dejarse de lado el tratamiento de enfermedades concomitantes descompensadas que favorecen la infección por hongos.»

13. ¿Qué factores considera que son los más influyentes para el fallo terapéutico?

- «La poca o nula adherencia a los tratamientos, no cumplir con los cuidados del calzado y continuar la exposición de los pies a los ambientes contaminados (como ducharse descalzo o compartir calzado).»
- «No existen datos de las recurrencias en este país. No obstante, se ha reportado que las recurrencias son altas en otros lugares del mundo. En estos casos debe de corregirse el factor que favorece la infección, tal como minimizar la humedad del pie, utilizar calzado con materiales que permitan la entrada de aire, el uso de antifúngicos en el interior del calzado, bajar los niveles de glicemia en pacientes diabéticos o mejorar la circulación en quienes padecen insuficiencia arterial o venosa.»

14. Según su experiencia, ¿cuál es el porcentaje aproximado de pacientes que alcanza la resolución completa?

«Más del 90%. El porcentaje restante lo representan ancianos, pacientes con restricción para el uso de antifúngicos sistémicos y quienes no cumplen con las medidas de cuidado de los pies.»

15. ¿Cuál considera que es la razón principal por la que la población no consulta o no busca atención médica para esta patología?

«Porque se trata de un problema de salud insidioso y crónico que requiere de tiempo de evolución prolongado (meses o años) para generar molestias importantes y complicaciones.»

16. ¿Por qué considera usted que existen pocos estudios de onicomicosis en Guatemala?

«Porque se requiere de personal con el entrenamiento adecuado para la obtención de la muestra y su procesamiento. Además, la población carece de un sentido de importancia por la investigación en salud.»

17. De todos los factores de riesgo para onicomicosis, ¿cuál es el que ha observado con mayor frecuencia en sus pacientes? ¿Qué medidas de prevención recomendaría?

«El uso de calzado que favorece el calor y la humedad en los pies. Para ello recomiendo que se utilicen antifúngicos en talco o en aerosol una vez al día ya que la investigación que realicé en el año 2017 en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel, INDERMA-Guatemala, demostró que el calzado podía mantenerse libre de agentes fúngicos desde la primera semana de aplicación (en el caso de mohos no dermatofitos) a pesar de que los pacientes no estuvieran utilizando tratamiento alguno para la onicomicosis.»

18. ¿Qué recomendaciones podría dar a los médicos del área rural para el tratamiento de onicomicosis y mejorar los resultados?

- «Solicitar algún estudio para la confirmación del diagnóstico, ya que existen muchas patologías ungueales que pueden confundirse y no hay signos clínicos patognomónicos de la onicomicosis. Ni siquiera el profesional con más experiencia en esta patología puede prescindir de dichos estudios.»
- «Educar a los pacientes sobre los cuidados de los pies, como disminuir el uso de calzado hermético que favorece el calor y la humedad, utilizar sandalias en la ducha, no compartir el calzado con otras personas, evitar caminar descalzo, realizar el baño 1 vez al día como mínimo, mantener las uñas recortadas y no prestar los instrumentos, aplicar algún antifúngico en talco o aerosol en el interior del calzado una vez al día.»
- «Reforzar en el paciente la idea de no automedicarse ni utilizar tratamientos antifúngicos hasta que se tenga demostrado que su problema es por infección micótica.»
- «No aplicar sustancias en los pies durante una semana previo a la realización de los estudios de diagnóstico.»

Profesional: Dra. Marriet Román.

Graduado de Médico y Cirujano de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Especialidad en Medicina Interna y Dermatología en Hospital General San Juan de Dios.

Labora actualmente en Hospital General San Juan de Dios y clínica privada.

Acceso: <https://www.youtube.com/watch?v=xZpt8PeVcG8&feature=youtu.be>

1. Según su ejercicio profesional, ¿la onicomicosis ha sido principalmente motivo de consulta del paciente o un hallazgo de manera incidental?

«Tenemos ambas situaciones. Por ejemplo, pacientes que consultan por urticaria u otra molestia en relación con la piel, pero al paciente de dermatología generalmente lo revisamos por completo; en el momento de examinarlo encontramos hemos encontrado onicomicosis, eso pasa más en la práctica privada. Yo laboro en las mañanas en el HGSJDD y allí son frecuentes las consultas por onicomicosis, incluso en paciente que ya está ingresado por otras causas y durante la evaluación se realiza el hallazgo de onicomicosis. A manera de conclusión, frecuentemente tengo ambos casos, pacientes que consultan directamente onicomicosis y pacientes con hallazgo incidental.»

2. Según su experiencia, ¿cuál es el agente etiológico más frecuente en Guatemala?

«*Trichophyton rubrum* y *Trichophyton Mentagrophytes*. Otro agente que se aísla frecuentemente es *Candida*.»

3. ¿Cuál es el perfil epidemiológico de las personas afectadas por onicomicosis?

«He tenido pacientes de sexo masculino como femenino, sin predominio del género, más frecuentemente en la edad adulta.»

4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de onicomicosis, tanto físicas como fisiológicas y psicológicas?

«Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: dermatitis de contacto, cuando el paciente no se aplica el tratamiento exclusivamente en la uña sino que tiene contacto con la piel, presentando frecuentemente descamación, ardor, vesículas, incluso

pueden hacer pústulas por el contacto de los medicamentos con la piel, también puede ulcerarse la piel sobre todo cuando hacemos avulsión química de las uñas que están muy gruesas, usando urea al 40% o ácido salicílico al 20%, eso causa irritación al paciente, quejándose de ardor pero realmente son los únicos efectos que hemos visto. Complicaciones más allá de eso como absorción sistémica o que el paciente desarrolle reacciones de hipersensibilidad sistémica no las hemos visto.

Tener onicomiosis sí tiene un impacto psicológico en el paciente porque se imponen ciertas restricciones como el uso de calzado abierto, normalmente buscan esconder el defecto, en algunas pacientes es frecuente la utilización de uñas acrílicas y hacen todo tipo de procedimientos estéticos para buscar una mejoría, pero realmente lo que se necesita es tratar el problema para y resolverlo, no esconderlo porque realmente es un problema que toma tiempo, pero sí tiene solución.

Efecto psicológico secundario a las complicaciones, normalmente, no, porque el paciente cuando empieza con estos problemas generalmente suspende el tratamiento y posteriormente llega a consulta o llama diciendo que el medicamento está causando algún efecto secundario y se da resolución rápidamente, se suspende el medicamento y se inicia un esteroide tópico, más o menos en el transcurso de una semana el problema está resuelto, sin mayores afecciones al paciente.»

5. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos más utilizados en caso de sospecha clínica de onicomiosis? Y, ¿cuál es el más eficaz?

«Además de la clínica, nosotros casi a todos los pacientes les pedimos KOH, que básicamente es un raspado de las escamas de la uña, esto se manda a laboratorio en donde se tiñe con KOH que es lo que deshace la queratina y permite ver ya sea la estructura de dermatofitos o levaduras; cuando se evidencia algo en el KOH, se pide un cultivo para determinar la variedad específica de hongo, pero, generalmente, si encuentro micelios en el KOH empiezo tratamiento al paciente porque ya me dice que hay un dermatofito, ahora cuando el KOH es negativo siempre hay criterios clínicos que me indican que el paciente puede tener onicomiosis, que la uña sea gruesa se conoce como paquioniquia o xantoniquia que son uñas amarillas, melanoniquia que es coloración café, otros hallazgos como onicolisis que es cuando la uña se desprende del lecho ungueal o paroniquia que es inflamación de los pliegues ya sea proximal o lateral de la uña, estos hallazgos me ayuda a decidir que el paciente necesita tratamiento aunque el KOH sea negativo porque la clínica nos lo sugiere, otros laboratorios complementarios que generalmente solicito al paciente son pruebas hepáticas porque

cuando están afectadas más de 3 uñas en un mismo pie o más de 5 uñas en ambos pies, o el paciente no tiene respuesta al tratamiento, ya pensamos en darle tratamiento sistémico, entonces se busca prever este tipo de situaciones, también se puede hacer la dermatoscopia, principalmente lo que buscamos son datos dermatoscópicos de otras patologías porque se confunde mucho la onicomycosis de otras patologías como la oniquogriposis que son degeneraciones o distrofias ungueales que se dan principalmente en pacientes adultos mayores que ya no pueden tener acceso a un recorte de uñas constante, o no cambian sus zapatos con frecuencia y están expuestos al roce entre el calzado y la uña, adoptando una forma curva pero dermatoscópicamente distintas, porque el patrón que hace la uña con onicogriposis es más regular, a diferencia de la onicomycosis que forma como túneles pero son más irregulares; y el otro patrón que buscamos es que el paciente no tenga alteraciones que nos sugieran psoriasis, que es una patología que se llega a confundir con la onicomycosis y su abordaje terapéutico es distinto. Básicamente los métodos diagnósticos que usamos son KOH y dermatoscopia.»

6. En caso de tener diagnóstico clínico de onicomycosis, pero cultivo con resultado negativo, ¿se procede a dar tratamiento o se utiliza otro método diagnóstico como PCR o tomografía de coherencia óptica?

«No se hace PCR porque es muy cara y no obtenemos mayor beneficio, además es muy complicado aislar el ADN fúngico en estos pacientes, y si tenemos mucha sospecha de onicomycosis se inicia tratamiento tópico y vemos la respuesta; no vale la pena solicitar al paciente que gaste tanto en PCR, generalmente en estos casos con que cumpla los criterios clínicos se inicia el tratamiento tópico como prueba terapéutica, no es una patología que comprometa la vida, entonces a estos pacientes sí podemos darles una prueba terapéutica.»

7. ¿Existe algún protocolo para el manejo de onicomycosis en Guatemala actualmente? Si la respuesta es NO, ¿bajo qué guía o normativa se puede iniciar el tratamiento?

«No existe ningún protocolo. En realidad, para ninguna patología dermatológica existen guías como tal en Guatemala. Pero nosotros generalmente basamos nuestra práctica en los estudios de la escuela mexicana, que es lo más cercano y son quienes tienen más estudios en micología, basamos mucho nuestra prescripción en esto, y también en los

estudios recientes, frecuentemente de otros países, porque realmente acá nosotros no tenemos una guía como tal.»

8. Según su experiencia, ¿cuál es el tratamiento de elección para onicomicosis y vía de administración farmacológica más efectiva?

- «El tratamiento depende mucho de la clínica del paciente, no existe un tratamiento de elección para todos, la mejor forma es individualizar los casos. En el caso de dermatofitos, generalmente usamos azoles tópicos como el bifonazol, que es de los más utilizados y comercializados en Guatemala. Algunos azoles disponibles en crema podrían ser bifonazol, clotrimazol o ketoconazol, el problema con la uña es que como es una estructura altamente queratinizada las cremas no penetran la estructura de queratina en la uña entonces necesitamos un medicamento que tenga un vehículo que sí logre penetrar la queratina. En presentación de lociones solo tenemos bifonazol en Guatemala dentro del grupo de los azoles, y dentro de las alilaminas tenemos butenafina en aerosol, pero hemos visto mejores resultados con los azoles, por lo que su uso es preferente.»
- «Cuando el paciente tiene la uña muy gruesa o son muchas las uñas afectadas usamos bifonazol, pero se utiliza en combinación con urea para lograr una avulsión química de la uña y mejorar la penetración del medicamento.»
- «Cuando la uña no está tan afectada (<50%), se puede usar también amorolfina de forma tópica, que viene en laca y es mucho más práctica porque se aplica como brillo de uñas, se la deja una semana y se reaplica en una semana; la desventaja es que es muy costoso, por lo que limita su uso, aunque tenga muy buena respuesta. En relación costo beneficio, preferimos los azoles, porque son medicamentos mucho más accesibles.»

9. ¿En qué tipo de pacientes está indicada la terapia laser? ¿Se utiliza como monoterapia o se asocia a tratamiento farmacológico?

«No utilizo laser y existe amplia variedad de ellos, no tengo experiencia en utilizar este tipo de terapia, dado que es muy invasiva; para que se logre que la uña tenga una respuesta al láser debemos elevar la temperatura aproximadamente a 100°C, no puedo someter a mi paciente a una quemadura secundaria solo para eliminar la onicomicosis habiendo métodos menos invasivos para su tratamiento. El otro detalle del láser es que no tenemos estudios con el suficiente nivel de validez, aunque se ha demostrado efectividad in vitro, pero no hay información en humanos que lo recomienden para su uso en pacientes.»

10. Según su experiencia clínica, ¿cuál es el tratamiento de elección en un paciente inmunosuprimido? ¿Recomienda tratarlo?

«El tratamiento es exactamente igual, el abordaje es el mismo, no existe distinción alguna. Por lo general empezamos tratamiento tópico, a menos que tenga afectada más de 3 uñas pensamos en tratamiento sistémico, siempre realizando pruebas hepáticas como lo había mencionado anteriormente.»

11. Con respecto a las nuevas terapias, ¿cuáles podrían ser utilizadas, o ya se están utilizando, en Guatemala?

«En lo personal, no tengo experiencia con ninguna. Con terapia fotodinámica hay pocos estudios, y se menciona que la mejoría es entre el 7 y 14%, con respecto al tratamiento tópico, entonces considero que no vale la pena, necesitamos más estudios. En Guatemala el plasma rico en plaquetas se utiliza más para rejuvenecimiento y para cicatrices de acné. Con electroforesis teóricamente podría funcionar, pero realmente no tengo experiencia ni he visto algún estudio al respecto. Actualmente no podrían ser aplicables a nuestro medio porque no contamos con la demanda y hasta que no haya estudios concluyentes que prueben las terapias no veo mayor utilidad. Además, estas terapias mejoran el aspecto estético, la apariencia de la uña, pero no eliminan el hongo.»

12. En el caso de onicomycosis severa o crónica, ¿cuál sería el abordaje terapéutico? ¿Es recomendable la avulsión ungueal?

«Hay estudios que hablan de avulsión ungueal en aquellos pacientes que tienen onicomycosis refractarias al tratamiento y lo que hacen es quitar la lámina ungueal y aplicar el antifúngico sobre el lecho ungueal desnudo, realmente avulsionar una uña por completo para eliminar el hongo es un procedimiento que raramente se utiliza, son muy pocas las indicaciones que tenemos para quitar por completo la uña, anteriormente se creía que se podía eliminar la lámina ungueal por completo para onicocriptosis pero ya no se hace. Hay personas que quitan la lámina ungueal sin recibir tratamiento, si no se trata la onicomycosis de igual manera va a recidivar, entonces no hay ningún beneficio, la única forma de que esto funcione es que se elimine la uña pero se aplica el tratamiento directamente al lecho ungueal, el problema es que esto es sumamente

doloroso para el paciente por lo que se prefiere la avulsión química de la uña la cual se hace de forma gradual y progresiva para evitar el dolor.»

13. ¿Qué factores considera que son los más influyentes para el fallo terapéutico?

«Una de las causas principales es la mala adherencia al tratamiento. Lastimosamente el tratamiento de onicomicosis, sobre todo en los pies, es un tratamiento largo, esta uña tarda aproximadamente un año en volver a crecer por completo entonces para que el tratamiento tópico funcione el paciente debe seguir utilizando el tratamiento casi por un año, esto dificulta el apego terapéutico; eventualmente el paciente lo deja de hacer, lo hace 2 o 3 meses y cuando empiezan a ver mejoría lo dejan de hacer. Lo otro es que los pacientes se reinfectan.

Cuando tenemos un paciente con onicomicosis debemos tener el cuidado de explicarle que, al iniciar el tratamiento, debe de tener una toalla aparte para los pies, debe usar zapatos distintos y sacar a secar los zapatos, que debe utilizar un cortaúñas distinto para las uñas infectadas y uno distinto para las sanas, que debe tener cuidado de desinfectar la ducha para no reinfectarse el mismo o infectar a la familia.

En casos de mal apego al tratamiento nos va mejor con tratamientos espaciados, por ejemplo, urea con bifonazol, se deja en oclusión y cada 48 horas se hace el recambio, las lacas de amorlofina o tavaborole se dejan una semana y luego se vuelven a aplicar porque hacerlo todos los días se vuelve tedioso para el paciente y se hace difícil que se haga de esto un hábito.»

14. Según su experiencia, ¿cuál es el porcentaje aproximado de pacientes que alcanza la resolución completa?

«Se logra curación completa en más del 60% de los pacientes, el gran problema que tenemos es que el tratamiento es largo y habitualmente el paciente no regresa, entonces son muy pocos pacientes en los que logramos el seguimiento y ver la curación completa, porque al notar una mejoría, el paciente deja de consultar.»

Anexo 3. Autorizaciones

Para emplear imágenes ilustrativas en la monografía, se solicitaron los derechos de autor por medio de correo electrónico a ELSEVIER, para utilizar las imágenes de los artículos: «Onychomycosis Clinical Overview and Diagnosis» y «Onychomycosis Treatment and Prevention of Recurrence». Se obtuvo respuesta satisfactoria, vía correo electrónico, en el cual se brindaron ciertos pasos a seguir para adquirir los permisos correspondientes.

Se respondieron los campos solicitados por ELSEVIER obteniendo la licencia número 4886841066531, otorgada el 12 de agosto del 2020, por Elsevier, del artículo publicado por la revista Journal of the American Academy of Dermatology, con el título «Onychomycosis Treatment and Prevention of Recurrence», por los autores Shari R. Lipner, Richard K. Scher, en formato electrónico publicado el 1 abril del 2019, figura 1; así mismo se obtuvo la licencia número 4886850940368 otorgada el 12 de agosto del 2020, por Elsevier, del artículo publicado por la revista Journal of the American Academy of Dermatology, con el título «Onychomycosis Clinical Overview and Diagnosis», por los autores Shari R. Lipner, Richard K. Scher, en formato electrónico, publicado el 1 de abril del 2019, figura 5 y 6. Para ambas licencias se aceptaron los términos, condiciones y limitaciones brindados por ELSEVIER.


Se cuenta con 2 imágenes más, las cuales son obras de dominio público, que no se encuentran sujetas a derechos de autor, pudiéndolas utilizar y adaptar de manera adecuada, siempre y cuando sea acreditando al autor original. Se adjuntan evidencias.

Paso 1. Correo electrónico enviado a ELSEVIER.



Paso 2. Respuesta obtenida de ELSEVIER.

X Gmail - PLEASE READ - IMPORTA...

 Gmail Vasti Orozco <vastiorozco@gmail.com>

PLEASE READ - IMPORTANT INFORMATION ON OBTAINING PERMISSION

Rights and Permissions (ELS) <Permissions@elsevier.com> 12 de agosto de 2020 a las 20:38
Para: Vasti Orozco <vastiorozco@gmail.com>

Thank you for your email. If you are requesting permission to reuse content from any publication found on <http://www.ScienceDirect.com>, Elsevier requires that you follow the directions below to obtain permission.

Whilst this mailbox is monitored please understand that Elsevier will not reply to your permission request if the publication you wish to use content from is available on ScienceDirect.

IF THE CONTENT YOU WISH TO USE IS AVAILABLE ON SCIENCEDIRECT, PLEASE FOLLOW THESE INSTRUCTIONS:

- Locate the publication containing your desired content on <http://www.sciencedirect.com/science/jrnlallbooks>
- Click on the article/chapter name to access the abstract
- Below the author details, click "Get Rights and Content"
- The Rightslink request page will then be launched (please disable your pop-up blocker)
- Select the way you would like to reuse the content
- Create a Rightslink account if you haven't done so already
- Accept the terms and conditions and you're done


Please note that certain requests may require review before a license to reuse is available; should this occur, you will be emailed to accept or decline the fee and/or terms of the license as set by Elsevier's Global Rights Department upon review.

For questions about using the Rightslink service, please contact Rightslink Customer Support via phone - US 877/622-5543 (toll free) or 978/777-9929, 8:00 am – 6:00 pm Eastern Time, or email customercare@copyright.com.


IF THE CONTENT YOU WISH TO USE IS NOT AVAILABLE ON SCIENCEDIRECT OR YOU HAVE SUBMITTED A QUESTION/QUERY, PLEASE NOTE THE FOLLOWING:

- For general questions about obtaining permission refer to our [Permissions FAQ page](#) or contact the Permissions Helpdesk via the [Permissions Helpdesk Support Center](#)
- If you are requesting permission to reuse content from a publication not on ScienceDirect, please complete our online form found here: <https://www.elsevier.com/authors/permission-request-form> in order to provide Global Rights with the full details of your request as this will avoid any further delays. Please note that we accept requests **only** via this webform and not via emails directly.
- The Elsevier Global Rights team will review your request/email and respond within 15 working days unless you have specified a more immediate deadline.
- Please verify that the content you wish to use is not available online before awaiting a response to your email.
- You should not reply to this automated response. Should you need to follow up on your request please ensure you attach it to any correspondence.

Kind regards,



Paso 3. Permisos obtenidos para utilizar imágenes ilustrativas (2.1, 2.2 y 2.5).

<**RightsLink Printable License VA...**

12/8/2020RightsLink Printable License

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 12, 2020

This Agreement between Vasti Orozco ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4886841066531
License date	Aug 12, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of the American Academy of Dermatology
Licensed Content Title	Onychomycosis Treatment and prevention of recurrence
Licensed Content Author	Shari R. Lipner, Richard K. Scher
Licensed Content Date	Apr 1, 2019
Licensed Content Volume	80
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	15
Start Page	853
End Page	867
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation



RightsLink Printable License VA...



12/8/2020

RightsLink Printable License

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Tratamiento actual de Onicomocosis
Institution name	Universidad de San Carlos de Guatemala
Expected presentation date	Sep 2020
Order reference number	200813-002472
Portions	Figure 1, Table 4
Requestor Location	Vasti Orozco Guatemala City
Publisher Tax ID	Guatemala, Mixco 01057 Guatemala Attn: Vasti Orozco
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	



12/8/2020

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 12, 2020

This Agreement between Vasti Orozco ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4886850940368
License date	Aug 12, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of the American Academy of Dermatology
Licensed Content Title	Onychomycosis Clinical overview and diagnosis
Licensed Content Author	Shari R. Lipner, Richard K. Scher
Licensed Content Date	Apr 1, 2019
Licensed Content Volume	80
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	17
Start Page	835
End Page	851
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation



RightsLink Printable License VA...

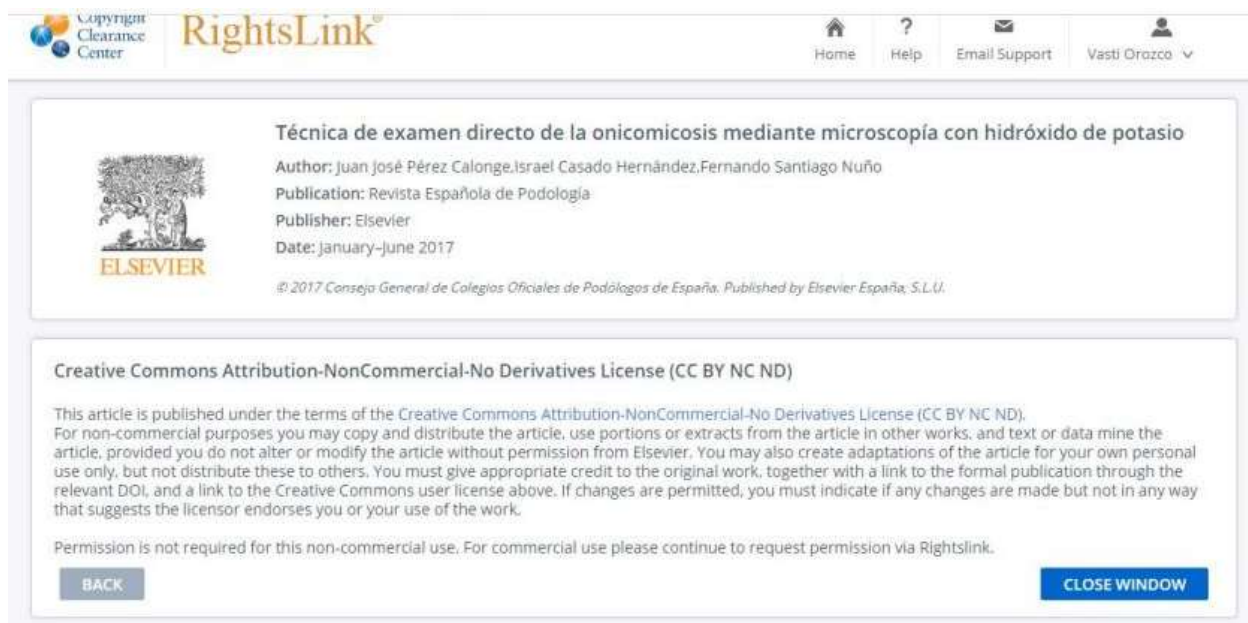


12/8/2020

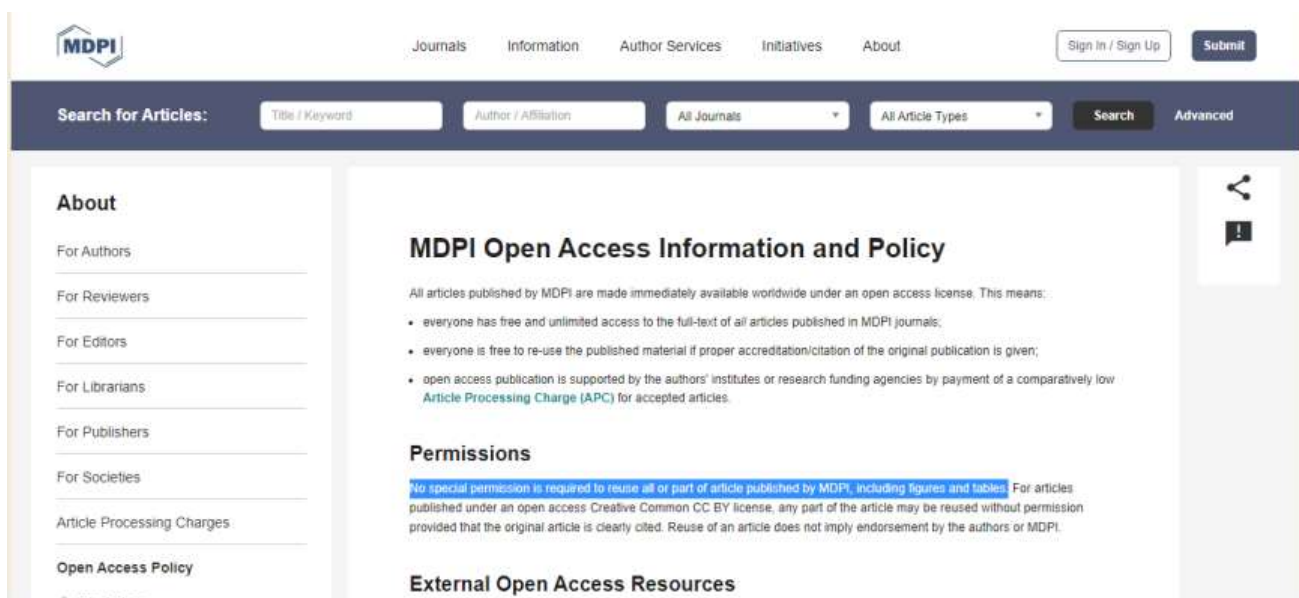
RightsLink Printable License

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Tratamiento actual de Onicomycosis
Institution name	Universidad de San Carlos de Guatemala
Expected presentation date	Sep 2020
Order reference number	200813-002472
Portions	Figure 5, figure 6
Requestor Location	Vasti Orozco Guatemala City
	Guatemala, Mixco 01057 Guatemala Attn: Vasti Orozco
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Paso 4. Imágenes ilustrativas de dominio público (2.3 y 2.4)



The screenshot shows the RightsLink interface for an Elsevier article. At the top, there are navigation links for Home, Help, Email Support, and a user profile for Vasti Orozco. The article title is "Técnica de examen directo de la onicomiosis mediante microscopía con hidróxido de potasio". The author is listed as Juan José Pérez Calonge, Israel Casado Hernández, and Fernando Santiago Nuño. The publication is "Revista Española de Podología" from Elsevier, dated January-June 2017. A Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND) is displayed, along with a detailed explanation of the license terms. At the bottom of the license section, there are "BACK" and "CLOSE WINDOW" buttons.



The screenshot shows the MDPI website's "Open Access Information and Policy" page. The top navigation bar includes links for Journals, Information, Author Services, Initiatives, and About, along with "Sign In / Sign Up" and "Submit" buttons. A search bar is present with fields for "Title / Keyword", "Author / Affiliation", "All Journals", and "All Article Types", followed by "Search" and "Advanced" buttons. The main content area features a sidebar with "About" and "Open Access Policy" sections. The main text explains that all articles are available under an open access license, listing benefits such as free access and reuse. A "Permissions" section states that no special permission is required to reuse all or part of the article, including figures and tables, under a Creative Commons CC BY license. The page also includes a section for "External Open Access Resources" and a social media sharing icon on the right.

Agradecimientos

Edwin De Jesús Herrera Delgado

Acto que dedico a *Dios y la Virgen* por su infinito **amor** en todo momento. A mi equipo liderado por mi *amada Madre Elvira Bernardina Delgado Méndez*, Papá Jesús Ángel, Abuelita Manuelita, Abuelito Jesús que con su apoyo y **oraciones** puedo cumplir mi *propósito* de servicio al prójimo. A cada uno de mis familiares, pacientes, amigos y clientes por el *valor* agregado a mi vida. A cada **sagrado fracaso** que he tenido a lo largo de mi vida, que me ha servido de aprendizaje para ser mejor día a día y cumplir cada una de mis metas.

María Fernanda Nova Pérez

A Dios y a la Virgen María por su protección, por iluminar mi camino, ser mi fuerza y mi consuelo. **A mis pilares** mis papitos, mamá Noya, mi madrina y mamá Chela, por enseñarme a ser una persona de bien y perseverante, por guiarme, por ser incondicionales y ayudarme a cumplir esta meta. **A mamá Aura y Papá Juan** por su cariño y ejemplo de humildad. **A mis ángeles** papá Chomo, papá Ico, Tío Chente y Xavi, por transmitirme fortaleza desde el cielo. **A toda mi familia** por su apoyo, por creer en mí y motivarme a seguir adelante. **A Fer** por ser compañero, colega y novio, por regalarme su amor, su paciencia y por estar siempre. **A mis amigos y compañeros de estudio** por su comprensión y cariño. **A la universidad y a mi querida facultad** por acogerme. **A mis maestros** por sus enseñanzas.

Oscar Antonio Gonzalez Castillo

Dedicado **a mis padres**, quienes a pesar de no estar física o emocionalmente cerca de mí la mayoría del tiempo, siempre me mostraron su apoyo y su guía, como si fueran estrellas en el cielo nocturno de la vida. **A mi hermano** Ricardo, mi hermanito, por ser la persona a quien más quiero en la vida y quien hace que me motive para no rendirme. **A mi hermano** John, por inspirarme a seguir adelante aunque a veces a base de regaños, te quiero y te admiro. **A la familia Ramírez González** por aceptarme en su hogar, cuidarme e incluso haberme dado un hombro donde llorar si lo necesitaba. **A toda mi familia** por siempre preocuparse por mí. **A mis amigos**, con los cuales he contado incondicional e incansablemente estos años y a quienes de mencionarlos a todos probablemente acabaría con el espacio y tiempo brindado, además de la paciencia de quienes me escuchan o leen estas palabras. No estoy acá para darles un gracias genérico que cualquiera podría decirles, a todos les agradezco desde el fondo de mi ser.

David Valdez España

A Dios por guiar mis pasos, regalarme esta hermosa carrera y darme la oportunidad de servir a los demás. **A María Auxiliadora y Don Bosco** por caminar de la mano conmigo, enseñarme el poder de la oración y hacerme un soñador. **A mis padres**, Álvaro y Lisbeth, por su cariño, hacer de mí una persona de bien a través de su ejemplo, enseñarme que con trabajo duro y perseverancia los sueños se hacen realidad y ayudarme a hacer esta meta posible. **A mi hermana** Nohemí por creer en mí y ser incondicional. **A mis abuelitos** Isidro, Eloísa e Hilda por enseñarme el amor incondicional y ser los pilares en mi vida. **A María Fernanda** por ser mi mejor amiga, excelente colega y novia, no dejar de creer en mí, llenarme de mucho amor y cariño. **A mis amigos** en especial a esas personas que se transformaron en familia por la alegría y la empatía, por los buenos y los malos momentos. **A la Universidad y a la Facultad** por abrirme las puertas de la educación; en especial a mis Maestros que tuvieron el don de enseñanza y me inculcaron valores y principios.

Oscar Ricardo Álvarez González

Dedicatoria: A la eterna memoria del **Dr. Jesús Arnulfo Oliva Leal**. Ex Decano de esta Tricentenaria Facultad de Ciencias Médicas, pediatra, docente, amigo; y hoy colega. A los pacientes que con su partida nos enseñaron otras aristas del arte de la medicina. María Elena del Cid junio 2,017. **Al Arquitecto del Universo**, por el regalo de la vida. **A Santa María de Lourdes y San Josemaría Escrivá de Balaguer y Albás**, por la enseñanza de que cada día construimos La Obra de Dios con nuestro trabajo. A mi **Señor de La Merced**. **A mis Padres**, quienes con esfuerzo lograron que este día fuera posible. **A la Universidad de San Carlos de Guatemala**, Grande entre las Grandes del mundo. *Alma Mater floreat* como fuente de conocimiento para las generaciones venideras de la Patria. **A mis Docentes:** Ana Margarita Rodas Rodas, Carolina Espinoza, César Lambour, y Juan Francisco Morales. Especial mención a aquel que me enseñó, con el ejemplo, que nuestros anhelos se convierten en realidad cuando trabajamos por ellos. Señor Decano de la Facultad de Ciencias Médicas, Dr. Jorge Orellana Oliva. **A mis hermanos:** Diego Rivera y Ana Lucía Barrios. **A las** amistades, aquellas forjadas en las aulas y hospitales: Jefferson, Jorge Mario, Carlos, Oscar y Joel.

«Pero al fin es su nombre; su antiguo nombre alzado entre amapolas niñas y claveles sonoros. Y su rojo camino de profeta y soldado, y su Aorta que tiene la emoción de los coros.» Werner Ovalle López *«Médico y Cirujano»*.

Richard Vagner Pérez Santizo

Le dedico este logro a **Dios Nuestro Señor, al Sagrado Corazón de Jesús y a la Santísima Virgen María:** Por darme tan grandes bendiciones en mi vida, por ser la fuente de mí ser, por los dones otorgados, por su infinita misericordia y su infinito amor, a **San Pío y San Juan Pablo II. A mis padres:** Nohelia Santizo y Richard Pérez por su apoyo incondicional, amor, esfuerzo, comprensión, paciencia y sacrificio para hacer de mí una gran persona. **A mi hermano:** Anthony Pérez por su apoyo incondicional en todo momento, su amor y sus ocurrencias que hicieron que el transcurso de esta etapa fuera más fácil. **A mis abuelos y tíos:** Por haberme apoyado de diferentes formas y ayudarme a cumplir mis metas. **A mis amigos:** Por su apoyo, compañía y cariño durante todo este tiempo en especial a mis amigos de EPSH y EPSR. **A mi novia:** Mily Alvarez por su amor, compañía y paciencia siempre.

«Amarás al Señor tu Dios con todo tu corazón, con toda tu alma y con toda tu mente y a tu prójimo como a ti mismo» Mt 22, 37-39

Cledy Beatriz Vásquez Pérez

Agradecimiento a **Dios, familia** quienes han estado conmigo en todo momento del camino a ser médico; **Dios** quien brindó y brinda la oportunidad y sabiduría en esta carrera. **Familia** por ser mi apoyo emocional siempre. **Amigos, compañeros, profesores y médicos** que pude conocer en la carrera que han brindado tanto su conocimiento como su amistad. **A mis compañeros de tesis,** gracias por tanto esfuerzo.

*«Sabiduría, ante todo; adquiere sabiduría; y sobre todas tus posesiones adquiere inteligencia»
Proverbios 4:7*

Vania Paulova Toledo Herrera

Este es un acto que dedico **a Dios** por guiarme, darme salud y bendición para alcanzar mis metas como persona y profesional. Por darme fuerza y sabiduría en el trayecto de mi vida. **A la Virgen María y San Cayetano** por la providencia, ejemplo de entrega a Dios y servicio. **A mi mamá** Onelia por su ejemplo de mujer, profesional y madre, por todo su esfuerzo y apoyo a lo largo de toda mi vida. **A mi papá** Alfredo por sus palabras de motivación y brindarme siempre ayuda, apoyo incondicional y cariño. **A mi hermano** Pablo por su afecto y amistad. **A Adolfo** por su amor, ser mi compañero de vida y ser ejemplo de perseverancia. **A Ian** por ser luz y motivación en mi vida, por ser la fuente más pura de inspiración y esfuerzo para mí. **A mis abuelitos** Carmen, Raúl, Antonia y Gregorio por sus oraciones, hospitalidad y preocuparse por mi bienestar. **A mi familia y amigos** por su calidez, estar siempre al pendiente del proceso, por su ayuda y comprensión.

«No permitirá que tu pie resbale; jamás duerme el que te cuida» Salmo 121:3

Ana Gabriela Cruz Torres

A Dios por ser un Dios que no falta, que cuida, perdona, que restaura, sana y fortalece, porque sin Él, nada soy. **A mis padres** por su paciencia, amor, sacrificios y su apoyo infinito. Por demostrarme que con amor todo es posible y ser mi tesoro máspreciado. **A mis hermanos** Oswaldo y Alejandro, por ser ejemplo de lucha y perseverancia; por su compañía y amor. **A mis abuelitos** Ana y Gustavo quienes me cuidan desde el cielo; Laura y José, por ser el mejor ejemplo de mi vida. **A toda mi familia** por su apoyo y amor incondicional. **A mis amigos** por estar a mi lado cuando más lo necesité y alivianar este arduo camino con su compañía.

Gerson Efraín Aguilar Cabrera

A Dios por darme vida y salud, mostrarme su amor, brindarme sabiduría, no soltar mi mano y bendecirme hoy con este gran triunfo. **A mis Padres** Mario Aguilar y Nohemí Cabrera por su amor, inmensa lucha y apoyo, sus consejos, palabras de aliento, enseñarme a ser fuerte y perseverante, ustedes son la razón de esta meta. **A mis hermanos** Jackeline, Mishell y Mario, por su cariño y apoyo incondicional cada que los necesite. **Familia** gracias por hacer esto posible, hoy les digo: ¡Lo hemos logrado! **Demás familia** que de alguna manera me brindaron su apoyo y me motivaron. **A mis amigos** por tantos momentos compartidos, por su apoyo y hacer este camino más fácil de recorrer. **A la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala** por darme la oportunidad de pertenecer a sus aulas, formarme como profesional y permitirme egresar de esta magna casa de estudios.

«El que habita al abrigo del Altísimo, morará bajo la sombra del Omnipotente» Salmos 91:1

Vasti Sarai Orozco Godínez

A Dios, por su amor demostrado en oportunidades, bendiciones, salud y provisión. **A mis padres**, Jorge Orozco y Gloria Godínez, por su amor y su apoyo; por desvelarse, por madrugar y por hacer este recorrido conmigo y no soltar mi mano en ningún momento. **A mis hermanos**, Cesy y Jorge Isaac, por su ayuda y comprensión. ¡Los amo, familia, son mi motor! Este triunfo es por ustedes. **A mis abuelos y demás familia**, por las oraciones y por estar pendientes del proceso. **A mis amigos y compañeros (familia universitaria y hospitalaria)**, por hacer este camino más alegre, por compartir conocimientos, cansancio, abrazos y logros.

«Encomienda a Jehová tu camino, Y confía en Él; y Él hará» Salmos 37:5.

Mónica Nabil Donis García

A Dios por ser mi luz y mejor ejemplo de lucha, por mostrar siempre su fidelidad y misericordia hacia mi persona colmándome de muchas bendiciones toda mi vida. **A la Virgen del Rosario** por ser mi Madre e intercesora ante todas mis peticiones en todo momento. **A mis padres** por darme la vida, pero en especial a Rigoberto de Jesús Donis Gálvez por ser el mejor papá del mundo, aunque te fuiste muy pronto de esta vida, sé que has estado conmigo en todo momento y celebras tanto como yo este triunfo. **A mis hermanos** por su apoyo. **A mis Sobrinos**, Juan Daniel, Owen, Santiago, Juan José, Wesley y Fátima por su cariño incondicional, deseo que sus triunfos sean mayores a lo míos. **A mis Abuelos**, Atilano Donis sé que estás muy orgulloso de mi desde el cielo, en especial a mi abuela Felina García por sus oraciones, todo su amor, apoyo incondicional y acogerme con tantas atenciones durante mi EPS rural. **A mis primas** Fabiola Donis, Dilcia Donis y Paola Donis por ser un gran ejemplo de lucha y perseverancia para mi vida. **A mi demás familia** por todo su apoyo, y estar siempre pendientes de mi caminar. **A mi novio** y compañero de vida Sebastián Cortez por ser siempre mi apoyo incondicional; ¡Amor lo logré, lo logramos!, gracias por todas las comidas pre turno, trans turno y posturno, por toda tu comprensión y amor, sobre todo por siempre creer en mí y en todos mis sueños, por levantarme en mis caídas y darme fuerzas y esperanzas cuando yo no tenía. **A mis amigos y compañeros**, los que se adelantaron en esta vida Edgar Chuquiej, Estefany Montepeque y Héctor Del Cid, que brille siempre para ustedes la luz perpetua, y a todos los demás por su cariño y apoyo, por hacer este caminar alegre y menos difícil a pesar de las circunstancias. **A mis pacientes** por ser siempre un libro abierto para mis conocimientos y aprendizaje.

«A todo puedo hacerle frente, Gracias a Cristo que me fortalece.» Filipenses 4:13.

Nancy Paola López Hernández

A Dios por ser mi principal maestro, padre y amigo. Por su fidelidad, provisión, protección y guianza durante todo este recorrido, la Gloria sea siempre a Él. **A mis papás** Víctor López y Vilma Hernández por nunca dejar de creer en mí, por apoyarme y acompañarme en cada etapa de mi carrera, por los desayunos en El Caminero y cada viaje de madrugada. Porque esta es una victoria alcanzada en equipo, jamás podré pagarles todo el amor y sacrificio. ¡Lo logramos! **A mis hermanos** Víctor López, por todo su apoyo económico y emocional. Por recordarme que soy capaz, por cada abrazo de consuelo en mis derrotas y cada alegría en mis victorias, has sido indispensable para mí, te quiero. Zilda Gordillo, quien es mi mejor amiga y hermana. Gracias por tu apoyo y por siempre creer en mí. **A mi novio** Abraham Monroy, y mi mejor amigo. Por su ayuda y asesoría en la logística del trabajo de graduación,

por cada desayuno posturno y por soportar mis momentos de estrés y ansiedad. **A mis abuelos** José Augusto Hernández, quien no se encuentra presente físicamente conmigo, pero su recuerdo y amor me ha acompañado cada día de mi carrera. Armando López y Marta de la Cruz por su cariño, cuidado y velar por mi durante mi EPS rural. **A mis tíos** en especial a mi tía Gladys Hernández, Elder Hernández, Juan Norato, Marta Lidia López, Edy López y su familia. A Rosanely López, mi tía, mi hermana y mi segunda mamá. Aunque ya no esté presente en persona siempre será mi ejemplo de perseverancia, gracias por haber sido mi confidente y mi amiga. **A mis primos** Juan Andrés y Nely Belén por llenarme de alegría y esperarme con alegría después de cada turno. **A mis pacientes** en especial a Don Alfredo, quien fue mi primer paciente y también de quien comprendí la pérdida de un paciente.

«Aguarda a Jehová; Esfuérzate, y aliéntese tu corazón; Sí, espera a Jehová.» Salmos 27:14

Gloria Elizabeth Guzmán Anavisca

A Dios por tu misericordia, bendición y guía, haciendo de mí vida conforme a tu voluntad y propósito; **A mis Padres** Víctor Guzmán y Gloria Anavisca de Guzmán por ser el motor de mi vida, por sus oraciones, amor y apoyo incondicional en cada momento; **A mis Hermanos** Juan Manuel Guzmán, Brenda Guzmán y Sindi Guzmán por ser personas y profesionales ejemplares quienes me incentivaron a mejorar cada día. **A mis abuelitos** por su infinito amor y sabiduría, demás familia y amigos por sus oraciones y apoyo.

«Porque Jehová da la sabiduría, y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia. Cuando la sabiduría entrare en tu corazón, y la ciencia fuere grata a tu alma, la discreción te guardara; te preservara la inteligencia, para librarte del mal camino» Proverbios 2:6, 10-13.

Allan Alberto Punti Martínez

A Dios Nuestro Señor infinitas gracias por permitirme y ayudarme a cumplir este sueño tan grande, **a Jesús** por siempre estar a mi lado en las buenas y las malas, a **La Santísima Virgen María** por su intercesión ante mis suplicas, Quiero agradecer a **mi Mamá** María Luz Martínez por su apoyo y ánimos constantes y su cariño siempre , a **mi Papá** Aníbal Punti por su ayuda, **a mi hermana** Alejandra Punti por su apoyo incondicional en mis prácticas y compartir momentos de felicidad conmigo , **a Mi abuelita** Clarita Milson (Q.E.P.D) le dedico esta parte de mi vida , yo sé que estas en un mejor lugar y estarás orgullosa de mí. **A mis amigos** por su apoyo incondicional y sus risas infaltables.

«Los ojos no ven y la mente no conoce, no existe» D.H. Lawrence

Marlon Josué Juárez Guerra

A Dios por permitirme estar con vida, por haberme ayudado a enfrentar ciertas dificultades y por haberme permitido concluir esta meta. **A mis padres** por ser un ejemplo y haberme apoyado durante estos años, por su esfuerzo para guiarme y formarme como persona de bien, y por ser haberme enseñado a soñar y ser una de las razones de concluir esta meta. **A mis hermanos** por acompañarme, por su apoyo y cariño incondicional. **A mi abuela** por ser una gran persona y haberme apoyado durante este tiempo.

«En medio de la dificultad reside la oportunidad.» Albert Einstein.

Víctor Mariano Chavarría Osorio

Le doy gracias **a Dios** que me ha dado la fortaleza para seguir adelante y sabiduría para afrontar las vicisitudes, este trabajo se lo dedico con eterna gratitud **a mis Padres**, los pilares fundamentales en mi vida quienes me han asistido en todo lo que he necesitado para culminar y realizarme como profesional en este campo de estudios. Gracias **a la familia Osorio**, quienes me han apoyado incondicionalmente contribuyendo con mi crecimiento académico y personal, **a las amistades** más cercanas quienes estuvieron pendientes de mi persona en todo momento. Gracias **a la Facultad de Ciencias Médicas** por permitirme la posibilidad de pertenecer al gremio médico y el privilegio de egresar como profesional, y **a mis compañeros** por todos esos desvelos y esfuerzo realizado para lograr esta meta.