



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN.
SECRETARÍA DE SALUD.

**ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS,
CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y RESPUESTA A
TRATAMIENTO**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el diploma universitario de Especialista en
DERMATOLOGÍA.

PRESENTA:

**Dra. Alma Ileana Molina Hernández.
Médico Internista.**

**Dra. Judith Guadalupe Domínguez Cherit.
Director de Tesis.**

México, D. F. Julio del 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS AUTORIZADAS.

Dra. Judith Guadalupe Domínguez Cherit.
Profesor Titular del Curso Universitario de Dermatología.
Director de Tesis.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Sifuentes Osornio.
Dirección de Medicina.
Asesor de Tesis.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo
Jefe del Departamento de Micología Hospital General de México.
Asesor de Tesis.
Hospital General de México.

Dra. Dora Edith Corzo León.
Asesor de Metodología de la Investigación.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Sergio Ponce de León Rosales.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a la **Dra. Judith Guadalupe Domínguez Cherit** por darme la oportunidad de realizar la Especialidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, por su apoyo para realizar el presente trabajo. Por su ejemplo, dedicación al curso y enseñanzas.

AGRADECIMIENTOS A LOS INVESTIGADORES ASOCIADOS.

Dra. Lilly Esquivel Pedraza Patóloga bucal. Por su apoyo en el análisis estadístico del estudio en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dra. Marcela Saeb Lima Dermatóloga y Dermatopatóloga. Por la interpretación de los estudios histopatológicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán.

QFB Microbióloga Andrea Rangel Cordero. Por la interpretación de los exámenes directos y cultivos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

QFB y Micólogo Javier Araiza Santibañez, por la interpretación de los exámenes directos y cultivos en el Hospital General de México

QFB y Micólogo Marco Antonio Hernández Ramírez por la interpretación de los exámenes directos y cultivos en el Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES:

Dra. Fátima Tinoco. Médico Pasante del Servicio Social, por su entusiasta colaboración en todo lo relacionado a toma y entrega de muestras, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DEDICATORIA.

A José Luis, por ser mi razón de todo.

A Bosco, por ser mi amigo, compañero y apoyo.

A mis padres, hermana y abuelita, por su esfuerzo, amor, sacrificio y apoyo incondicional.

A mi familia, por creer en mí, por todo su amor.

A mis maestros, por sus enseñanzas, y ejemplo.

A mis pacientes, por permitirme compartir sus experiencias, aprender de ellos y con ellos, la enseñanza de la Medicina.

INDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEORICO.....	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	9
5. HIPOTESIS.....	10
6. OBJETIVOS.....	10
7. METODOLOGIA: DISEÑO GENERAL.....	11
8. METODOLOGÍA: DESENLACES Y VARIABLES.....	13
9. RESULTADOS.....	15
10. DISCUSIÓN.....	17
11. CONCLUSIONES.....	19
12. BIBLIOGRAFIA.....	20
13. ANEXOS.....	21

Onicomycosis en pacientes con diabetes mellitus, características etiológicas, clínicas y respuesta a tratamiento.

INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus (DM), es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica, que se acompaña en mayor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conlleva la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona o de ambas en algún momento de su historia natural.

Se clasifica en Diabetes Mellitus tipo 1 (autoinmune o idiopática), Diabetes Mellitus tipo 2, otros tipos de diabetes mellitus (defectos genéticos de la función de la célula beta), defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedad del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducidas por fármacos o sustancias químicas, infecciones, etc.), y diabetes mellitus gestacional.

La prevalencia mundial de DM cambio de 30 millones en 1985 a 177 millones en el año 2000 y con un estimado de 360 millones para el año 2030, siendo importante el incremento en la DM2, esto último asociado a una alta ingesta de carbohidratos, grasas y reducción de la actividad física, por ende obesidad y favorecido por factores genéticos. En México, la prevalencia nacional varía del 10.7%, en ciudades de la frontera norte es del 15%.

Dentro de las complicaciones de la DM las más importantes son las cardiovasculares, renales, neurológicas y oftalmológicas. A nivel cutáneo hay claras manifestaciones específicas o más frecuentes como son: necrobiosis lipoídica, dermopatía diabética, granuloma anular, acantosis nigricans xantosis, infecciosas, entre otras. Dentro de los factores predisponentes que favorecen el desarrollo de diversos padecimientos se encuentra la glucohistequia (glucosa a nivel de diversos tejidos), lo que favorece las infecciones; hiperhidrosis, más marcada en la zona de pliegues cutáneos; fragilidad ungueal, lo que favorece las infecciones como onicomycosis y tiña de los pies. Ambos tipos de infecciones deben tratarse, pues a la larga son focos de infecciones agregadas (bacterianas) y podrían generar más factores del desarrollo de pie diabético.

MARCO TEÓRICO.

Onicomycosis

El término onicomycosis se refiere a la enfermedad de las uñas causada por hongos. La onicomycosis representa el 30% de las micosis superficiales. La prevalencia de la misma incrementa con la edad, y es rara en niños prepúberes. Su prevalencia aumenta significativamente en adultos mayores de 55 años y alcanza una incidencia hasta 48% entre la población mayor de 70 años.

Las onicomycosis son de distribución universal, sin embargo los reportes sobre prevalencia de esta enfermedad en población general son contradictorios. Se han realizado numerosos estudios poblacionales que muestran cifras basadas en los aspectos clínicos (1). En España en un estudio de 10.000 habitantes se determinó una prevalencia de 2,6%; en el Reino Unido 2,7% sobre 9.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos fue de 2 a 3%; en Guatemala fue de 2,6%; y del 6 al 9% en la población general. La prevalencia incrementa cuando se incluyen datos de laboratorio, por lo que se considera que es de más del 10% en población general y cerca del 40% en adultos mayores.

De acuerdo al primer consenso nacional mexicano de micosis superficiales, onicomycosis se reportó en 2º lugar, después de la *tinea pedis* (2). Su etiología incluye dermatofitos, levaduras y hongos, por orden de frecuencia. Respecto a esto, en un estudio retrospectivo de 14 años sobre onicomycosis por mohos, llevado a cabo en el Hospital General de México por Bonifaz y cols., encontraron una prevalencia del 1.49%; como presentación clínica más frecuente la subungueal lateral y distal en 69% de los casos, con *Scopulariopsis brevicaulis* en 34/78 pacientes y *Aspergillus niger* en 13 de 78 (16.6%) de los pacientes estudiados (3); los factores asociados en 50% de los casos fueron enfermedad vascular periférica, contacto con la tierra y trauma.

En la tiña de las uñas u onicomycosis dermatofítica, predomina en el sexo masculino en relación a 2:1. La prevalencia mundial está entre 2-15% (en adultos) y representa 50% de las afecciones ungueales (4). Los factores que favorecen su aparición son: la existencia de una tiña previa y el uso de zapatos cerrados y de plástico, edad mayor, género masculino, traumas repetitivos de uñas y enfermedades subyacentes, como, diabetes, inmunodeficiencias, enfermedad vascular periférica (2). Este padecimiento es más frecuente en grupos que usan baños comunitarios, como soldados, obreros y deportistas, No hay susceptibilidad de raza para adquirir esta enfermedad, y se ha considerado que es un padecimiento que tiene susceptibilidad genética, autosómica dominante. Los dermatofitos más aislados pertenecen al género *Trichophyton*, y en casos excepcionales se aíslan *Microsporum* y *Epidermophyton* (4). Los dermatofitos son responsables de 80-90% de las onicomycosis. Este grupo de hongos afecta predominantemente uñas de los pies. Las levaduras siguen en frecuencia a los dermatofitos y son responsables de 5% a 17% de las onicomycosis en general. En cuanto a los hongos filamentosos (mohos) no dermatofitos, se describen dos grupos: los hialinos y los dematiáceos. La frecuencia por este grupo de

hongos oscila según diferentes autores entre 1-10%, dependiendo de la región geográfica y de la zona de procedencia de la muestra.

En relación con la localización anatómica son más frecuentes las onicomycosis de pies (93%) que de manos (7%). En las onicomycosis de pies predomina la afección de la uña del primer dedo, esto se aplica particularmente para dermatofitos y otros mohos no-dermatofitos, y se dividen por su forma clínica en: subungueal distal, lateral, proximal, blanca superficial, distrófica total y endónix; ésta última caracterizada clínicamente por decoloración difusa blanco-lechosa de la uña afectada, en ausencia de hiperqueratosis subungueal u onicolisis. La superficie del plato y el grosor de la uña son normales. La patología muestra un contraste entre el gran número de hifas fúngicas visibles en el plato ungueal y la ausencia de elementos fúngicos en el lecho ungueal. El lecho ungueal no muestra cambios inflamatorios o hiperqueratosis y se adhiere estrictamente a los estratos más bajos del plato ungueal. El hiponiquio es normal y no contiene hifas. El patrón endonix de la infección ungueal parece ser específica de *T. soudanense* y puede reflejar posiblemente la alta afinidad de *T. soudanense* a las queratinas duras. (4,5).

Las infecciones por levaduras del género *Candida* afectan preferentemente las uñas de las manos hasta en un 85%, y el pliegue ungueal, no hay predominio sobre alguno de los dedos. Es frecuente que se origine por diabetes, traumatismos (manicura y pedicura), uñas postizas adheridas con poliacrilatos y exceso de humedad en las manos (4). Por lo regular se manifiesta como perionixis o paquioniquia hasta en un 75%, onicolisis (25%) y onixis.

La perionixis es la forma más común, y a diferencia de la tiña de las uñas, se inicia en el pliegue proximal o lateral; se presenta con inflamación alrededor de la uña (perionixis); los pacientes refieren escaso prurito y dolor a la palpación. Conforme el cuadro se hace crónico, la uña se vuelve opaca, despulida, con algunas estrías y es posible que se desprenda.

La onicolisis es la segunda variedad, y también es más común en las uñas de las manos; se inicia por el borde libre, provocando el desprendimiento de la uña (onicolisis), de manera que es posible introducir con comodidad la hoja del bisturí entre el lecho y la lámina ungueal. La uña se hace opaca y estriada. En esta variedad se observan cambios de color que van del amarillo al verde; esta última hay que distinguirla de las onicopatías por *Pseudomonas* spp.; en ocasiones la pigmentación llega a ser negra y es preciso diferenciarla del melanoma o de micosis ungueales por otros agentes que causan melanoniquia, como *T. rubrum*, *Aspergillus niger* y hongos negros o dematiaceos.

La onixis es una verdadera parasitación del plato ungueal; esta entidad se observa en pacientes con candidosis mucocutánea crónica (CMCC); se presenta en la mayoría de las uñas, con paroniquia y paquioniquia.

Dentro de los grupos de riesgo para onicomycosis podales, se destaca a las personas portadoras de micosis en espacios interdigitales de pies, observándose que en la mayoría de

las onicomycosis existe el antecedente de infección recurrente. La tasa de infección en las onicomycosis de pies puede ser influenciada por numerosos factores como el uso de calzado cerrado, traumatismos frecuentes, uso de duchas comunes, etc. En pacientes inmunodeprimidos se encuentran mostrando variación en la presentación clínica así como en los agentes causales. A ello se suma que hongos hasta ahora considerados como no patógenos pueden encontrarse como patógenos, asociándose a menudo con alta mortalidad, como en el caso de especies de *Fusarium* que causan perionixis y pueden proveer una puerta de entrada para una infección diseminada. (1,6).

Agentes causales.

Se involucran tres grupos de hongos bien definidos: los dermatofitos (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*), responsables de la mayoría de las infecciones, las levaduras (*Candida spp*) y los filamentosos no dermatofitos (NDMs; *Acremonium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis* o *Neoscytalidium sp.*): estos dos últimos son generalmente invasores secundarios a distrofia ungueal o traumatismos. Las infecciones por levaduras del género *Candida* afectan preferentemente las uñas de las manos y el pliegue proximal periungueal, no existiendo predominio sobre alguno de los dedos. (1,6)

A diferencia de los dermatofitos, los mohos no dermatofitos (NDM) no son queratolíticos, y viven en el cemento intercelular no queratinizado, o toman ventaja de queratina rota por un dermatofito previo, trauma u otra enfermedad.

Dentro de las infecciones por NDM, las originadas por un agente causal representan alrededor del 15% de las onicomycosis, mientras que las mixtas, alcanzan hasta un 60% en población geriátrica (6).

El diagnóstico de las onicomycosis es difícil debido a la dificultad para aislar a los hongos de las uñas infectadas. Usualmente, la muestra es tomada de la parte más distal de la uña, en la cual la viabilidad de los hongos es baja. Son 2 etapas necesarias para el diagnóstico de la onicomycosis, muestreo y detección. Se han descrito numerosas técnicas diagnósticas para la recolección del material de uñas y su examen en el laboratorio. La técnica clásica se realiza usando una cureta. Sin embargo Shemer *et al*, demostraron en un estudio de 194 pacientes que con la técnica de perforación de un canal de 1-2 mm con un taladro ungueal, se puede tomar muestra medial, distal y proximal, siendo esto efectivo para cultivo y por lo tanto para diagnóstico (7). La muestra se debe obtener mediante una perforación, de preferencia de forma vertical o lateral, sobre las áreas afectadas, hacerlo de manera horizontal es menos recomendable. Lo más adecuado es que el paciente coloque el dedo (de pie o mano) sobre una caja de Petri, para que el polvo de la perforación caiga directamente sobre ésta, y se recomienda que quien tome la muestra use un cubrebocas y lentes protectores o *goggles*; esta técnica permite obtener gran cantidad de polvo de uñas, sin que

se lastime al paciente. La muestra obtenida se puede guardar en la misma caja de Petri o entre dos portaobjetos cubiertos, para su transporte y posterior análisis, o bien se puede colocar sobre un portaobjetos para su estudio inmediato (4). Algunos autores aconsejan practicar biopsias o tomar un fragmento de la lámina ungueal afectada o por corte directo para practicar el estudio histopatológico, para así demostrar la presencia de hifas y esporas que confirmen el diagnóstico, sin embargo, no permite la identificación de la especie del agente causal, por lo que se debe de considerar un estudio complementario al estudio de las onicomycosis.

El tratamiento de las uñas puede ser de dos tipos, sistémico y tópico. El primero es el más recomendado debido a que se obtienen mayores índices de curación, pero también llega a generar más efectos colaterales; en cambio, la terapia tópica está recomendada en casos donde no es viable administrar medicamentos orales, por ejemplo en los extremos de la vida (niños o ancianos), pacientes alérgicos a determinados antimicóticos orales; o bien en casos incipientes o banales, con parasitaciones fúngicas discretas como onicomycosis blanca superficial o subungueal distal de inicio, que no superan el 50% de parasitación transversal del plato ungueal.

Se recomienda el uso combinado de antimicóticos sistémicos más tópicos, lo cual suele incrementar el efecto de ambos (4).

- a) Terapia sistémica. En la actualidad se cuenta con medicamentos que penetran bien las estructuras ungueales y ante todo se mantienen por periodos prolongados (efecto depósito). Es importante subrayar que medicamentos como griseofulvina y ketoconazol no se consideran más para el tratamiento de onicomycosis por sus bajos índices de curación, pero más que nada por sus efectos colaterales.

Itraconazol. Es uno de los medicamentos de elección para la onicomycosis; se maneja con 2 esquemas terapéuticos: 200 mg/día durante 3 o 4 meses o bien en forma de terapia intermitente, 400 mg/día durante una semana con 3 semanas de descanso, durante 3 o 4 meses. Es recomendable para el paciente la toma del medicamento junto con alimentos por ser un medicamento lipofílico. Fluctúan entre el 70 y 80% de curación clínica y micológica. Una de las recomendaciones al término de la terapia es agregar un antimicótico tópico de preferencia en laca. En pacientes con inmunocompromiso, en particular diabéticos, se recomienda mantener la terapia por un tiempo más prolongado. Los principales efectos colaterales son de tipo gástrico (dispepsias) y se incrementa cuando se usa terapia de pulsos.

En ciertos grupos de pacientes como: mayores de 60 años, con más de 70 kg, diabéticos o inmunosuprimidos se sugieren 4 o 5 pulsos.

Terbinafina. Se administra en dosis de 250 mg/día por 3 o 4 meses. Los resultados son de entre 70 y 80% de curación clínica y micológica. Es un medicamento con pocos efectos colaterales de tipo gástrico y cutáneo. Se puede administrar también en forma de pulsos. La dosis recomendada de 500 mg/día por una semana de cada mes durante 4 meses (4 pulsos); sin embargo en estudios comparativos entre terapia

continua e intermitente, es superior la primera, por el mecanismo de acción y degradación hepática. Es el medicamento que menos interacciones medicamentosas presenta. Algunos de sus efectos colaterales son cefalea, dispepsia y disgeusia.

Fluconazol. Es un fármaco con una posología diferente y su administración debe ser semanal. En pacientes en su peso ideal se recomienda una dosis de 150 mg/semana por 30 a 40 semanas; o bien 300 mg/semana por 20 semanas. Los índices de curación son adecuados y es un esquema que se recomienda en pacientes que ingieren múltiples medicamentos.

- b) Terapia tópica. Se divide en dos tipos de productos: las lacas o soluciones que se aplican directamente a la uña, o bien las cremas con queratolíticos que destruyen la lámina ungueal para que el antimicótico penetre.

Bifonazol-urea (ungüento). Se recomienda para onicomiasis de 2 o 3 uñas parasitadas, en niños y ancianos. Se debe administrar de forma oclusiva (cubriendo con un parche de tela adhesiva) diario hasta la remoción de la parte afectada de la uña (entre 15 y 21 días), después de retirar restos de la uña parasitada se aplica el bifonazol crema diario por 4 a 6 semanas de forma no oclusiva. Se alcanzan índices de curación del 40 al 70%.

Ciclopirox (laca). Se usa como barniz de uñas en concentración de 8%. Se aplica el primer mes 3 veces por semana, el segundo mes 2 veces por semana y a partir del tercer mes sólo una vez por semana hasta la resolución del problema. Se recomienda limado de uña una vez por semana, antes de la aplicación del producto. Es útil para los casos iniciales de onicomiasis subungueal distal. El tiempo promedio de administración varía de 3 a 6 meses.

Amorolfina (laca). Se emplea como barniz de uñas y su concentración es del 5%. Se debe aplicar cada semana, previo limado suave de uña y limpieza de ésta. Los índices de efectividad de ambas lacas son variables, entre 30 y 70%, dependiendo de la selección del caso, su extensión y del agente etiológico. Ambas son bien toleradas y con mínimos efectos colaterales; éstos más bien se dan por el abuso del limado de las uñas, que puede provocar irritación e infecciones secundarias, por lo que se recomienda dar una buena explicación.

- c) Los esquemas que generan mayores índices de curación incluyen el empleo de terbinafina o itraconazol o ambos en sus esquemas habituales y con la adición posterior de una laca (amorolfina o ciclopirox); ésta se recomienda que se inicie una vez que termina el tratamiento oral (3 o 4 meses), lo que genera un mayor apego a la terapéutica y aumenta aproximadamente 10% la eficacia. (Para los casos en que se demuestran dermatofitomas subungueales, lo más indicado es una limpieza quirúrgica, en ocasiones hasta la exéresis ungueal, y administrar un antimicótico oral con el mismo tiempo y dosis recomendadas). (4).

El tratamiento de la onicomiasis, ha experimentado cambios en los últimos 15 años, como resultado del desarrollo de nuevos antifúngicos orales, particularmente el itraconazol y la

alilamina terbinafina. Ambos tratamientos resultan en altas tasas de curación, y son ampliamente utilizados para el tratamiento de dermatofitos.

Aproximadamente 20-25% de los pacientes no responden a la terapia inicial y frecuentemente cambian a tratamientos diferentes. Un porcentaje indeterminado de pacientes no responden a ninguna de las terapias y eso se puede deber a pobre absorción de los medicamentos por el tracto gastrointestinal, **incumplimiento de los pacientes (adherencia insuficiente al tratamiento, que se define como la falla en la aplicación indicada de los medicamentos tópicos o en la ingesta diaria de la dosis de antimicótico sistémico que se requiera para cada caso individual)** o probable resistencia a los antifúngicos, aunque esto último no ha sido probado, y la mayoría de los estudios *in vitro* sólo reportan rangos de la concentración inhibitoria mínima para los dermatofitos (8)

Mientras que está bien documentada la eficacia de antifúngicos convencionales como los azoles y alilaminas en dermatofitos y levaduras, no sucede lo mismo con los NDM. *Fusarium* spp, y otros mohos no dermatofitos son los más refractarios al tratamiento estándar de onicomicosis con terapia tópica o sistémica, se definen como no respondedores, aquellos pacientes que recibieron tratamiento durante 6 y 3 meses respectivamente sin mejoría en más del 50% de la uña **(9,10)**, sin que esto represente necesariamente una onicomicosis por NDM.

Los datos actuales *in vitro* y clínicos indican que la onicomicosis por NDM es particular o totalmente refractarias tratamiento con el uso de agentes clásicos **(9)**, **aunque existen reportes de que la combinación de triazoles (fluconazol e itraconazol) más terbinafina, pueden tener un efecto sinérgico contra *Candida albicans* o *Aspergillus fumigatus* y *Scedosporium prolificans*** (8). Bonifaz ha reportado su experiencia (2011) con terapia combinada consistente en administrar itraconazol (200 mg/día) y terbinafina (250 mg/día) en semanas alternas hasta completar cuatro meses; de esta forma se rescataron aproximadamente 50% de casos refractarios de onicomicosis por *T. rubrum* (4).

Lurati et al, reportaron una serie de pacientes en los que la terapia múltiple clásica oral, tópica y combinada, había fallado y demostró que todos ellos estaban afectados por NDM. Posteriormente reportaron un trabajo en el que demostraron la eficacia de anfotericina B tópica en solución, con cura clínica en 7 de 8 pacientes afectados con NDM, después de 12 meses de tratamiento (6).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION.

La onicomicosis dermatofítica tiene una prevalencia mundial del 2 al 15% en adultos y representa 50% de las afecciones mundiales. Las levaduras siguen en frecuencia a los dermatofitos y

son responsables de 5% a 17% de las onicomicosis en general, mientras que para muchos autores las consideradas por hongos no filamentosos, son contaminantes. Sin embargo, existen otros estudios que reportan onicomicosis por *Cándida* hasta en un 32% de los pacientes con Diabetes mellitus.

Los padecimientos infecciosos en los diabéticos pueden ocupar desde un 20 hasta un 70%, teniendo como promedio entre 25-30%, de estas, las más importantes son las micóticas, seguidas de las bacterianas. Tanto las tiñas de los pies como onicomicosis son más frecuentes en diabéticos. Ambos tipos de infecciones deben tratarse, pues a la larga son focos de infecciones agregadas (bacterianas) y podrían generar más factores del desarrollo de pie diabético.

Considerando lo anterior, se plantea:

- **¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON DIABETES?**

JUSTIFICACIÓN.

La onicomicosis representa un 30% de las micosis superficiales, y 50% de todas las enfermedades de las uñas, con incidencia creciente asociada a mayor edad del paciente. La prevalencia estimada se encuentra por arriba del 10% de la población general y cerca de 40% en adultos mayores.

Los principales agentes causales de onicomicosis son los dermatofitos, sin embargo, en aquellos que no responden a la terapéutica estándar, se debe de considerar a los mohos no dermatofitos como agentes asociados o causales. Éstos últimos son más resistentes al tratamiento tópico o sistémico con terbinafina o itraconazol.

Uno de los factores predisponentes más estudiados es la Diabetes mellitus, con una frecuencia de onicomicosis del 31.5% (DM), con una frecuencia de onicomiosis del 31.5%. Actualmente está aceptado que el paciente diabético multiplica el riesgo relativo de presentar onicomicosis (de 1.5 a 2.8 veces, comparado con un paciente no diabético) y el de padecer micosis interdigital (2.1 veces). En un estudio en 400 pacientes realizado en India, se determinó que la prevalencia de la onicomicosis en diabéticos era del 17%, siendo de un 6.8% en el grupo control (11,12).

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNCMNSZ) se cuenta con una gran población de pacientes con Diabetes Mellitus, muchos de los cuales tienen diagnóstico clínico de onicomicosis, lo cual representa un riesgo para el desarrollo del “Pie diabético”, debido a que esto se asocia dificultad en el recorte de uñas, los pacientes se autolesionan, produciendo así una vía de entrada de agentes bacterianos. Muchos de estos pacientes, tienen resistencia a terapéutica estándar (en algunos casos asociado a tratamientos previos incompletos), cuentan con “Polifarmacia” (lo que representa un riesgo de interacciones farmacológicas en manejo sistémico) o presentan contraindicaciones para manejo sistémico, por lo que son candidatos a tratamiento tópico, previa toma de cultivo.

Con este trabajo, se pretende valorar la respuesta clínica en nuestra población, evaluar el estudio histopatológico, el examen directo con KOH y blanco de calcofluor, así como identificar por medio de cultivo los agentes etiológicos más frecuentes asociados al desarrollo de onicomicosis en pacientes con diabetes mellitus, tanto susceptible como resistente a terapéutica estándar

HIPOTESIS.

En pacientes con diabetes mellitus la onicomicosis tiene diferente etiología, cuadro clínico y respuesta al tratamiento convencional que lo reportado en otros estudios.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar la onicomicosis en pacientes con diabetes mellitus.

Objetivos específicos

1. Determinar los principales agentes causales de las onicomicosis susceptibles a terapéutica estándar en pacientes con Diabetes Mellitus.
2. Determinar los principales agentes causales de las onicomicosis, resistentes a la terapéutica estándar en pacientes con Diabetes Mellitus.
3. Describir las características clínicas, microbiológicas, histopatológicas de la onicomicosis según la etiología.

METODOLOGIA: DISEÑO GENERAL.

a Diseño del estudio: Se realizó un estudio de cohorte prospectiva no aleatorio, no controlado y abierto, con un grupo de estudio, de pacientes con diabetes mellitus sin importar tiempo de evolución.

b) Descripción de la maniobra o intervención: A todo individuo que cumpla los criterios de inclusión del presente estudio se le realizó:

- Toma de fotografías de uñas afectadas en cada evaluación clínica dermatológica, al inicio del tratamiento, a los 3 meses en los pacientes con tratamiento sistémico y a los 6 meses en los pacientes con tratamiento tópico.
- Perforación ungueal para toma de examen directo y cultivo microbiológico.
 1. Se realizó examen directo con la técnica de KOH (hidróxido de potasio al 10%) y blanco de Calcofluor.
 2. Cultivo micológico con agar para dermatofitos, SDA y dextrosa papa según fuera necesario.
- Se realizó corte del borde distal de la uña para el estudio histopatológico.
- Se inició tratamiento convencional y se valoró cada mes por 6 meses.
 - Se indicó Terbinafina 250 mg cada 24 horas por 3 meses a los pacientes con indicación de tratamiento sistémico sin falla hepática, depuración de creatinina mayor a 50 ml/min o que no tuvieran medicamentos que interactuaran.
 - Se indicó Itraconazol 200 mg cada 24 horas por 3 meses a los pacientes con indicación de tratamiento sistémico, sin falla hepática, con o sin falla renal, o que no tuvieran medicamentos que interactuaran.
 - Se indicó Fluconazol en dosis de 150 mg cada 7 días, durante 3 meses, a los pacientes con indicación de tratamiento sistémico, con onicomycosis blanca superficial.
 - Se indicó Urea al 40% y bifonazol al 2% tópico, a los pacientes con indicación de tratamiento tópico, que presentaron hiperqueratosis subungueal o que tuvieran contraindicaciones para tratamiento sistémico.
 - Se indicó amorolfina laca a los pacientes con indicación de tratamiento tópico, sin hiperqueratosis subungueal.
- Se llenó un formato único de recolección de información que incluye:
 1. Datos demográficos y de exploración física dermatológica.
 2. Se incluyó información sobre el apego a tratamiento convencional.
 3. Informe de consentimiento para entrar al estudio.
 4. Informe de consentimiento para toma de fotografías.

c) Tamaño de la muestra: Un grupo de 46 casos de onicomycosis con diabetes mellitus como enfermedad de base atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

d) Mecanismo de asignación del tratamiento: Abierto. Se le asignó tratamiento convencional de acuerdo a los hallazgos clínicos y las indicaciones específicas de tratamiento (de acuerdo al tipo de onicomicosis y número de uñas afectadas).

e) Grupos en el estudio.

1. Fue un solo grupo de estudio.
2. Se eligieron a 46 pacientes con onicomicosis y diabetes mellitus según los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Se dio tratamiento convencional a todos después de una primera valoración por dermatología con seguimiento mensual a 3 meses (en el caso de tratamiento sistémico) y a 6 meses (en el caso de tratamiento tópico).
3. **Duración del seguimiento individual:** 6 meses.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- a) Criterios de inclusión.
 - Todo paciente estudiado en el INNCOMSZ que padezca onicomicosis (comprobada clínica y micológicamente (examen directo, cultivo o blanco de calcofluor) o por estudio histopatológico) y con diabetes mellitus en todas sus variedades clínicas con o sin complicaciones crónicas (nefropatía, neuropatía, retinopatía, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular).
 - Los sujetos que acceden a participar después de la invitación del investigador y que firman el consentimiento informado
- b) Criterios de exclusión.
 - Los sujetos con diabetes mellitus que tengan evidencia clínica de sobreinfección bacteriana, celulitis, úlceras con evidencia macroscópica de salida de material purulento.
 - Los individuos que no acepten participar en el estudio.
 - Pacientes que no acudan a 3 o más de sus citas de control y seguimiento o que no hayan podido ser contactados por el investigador.
- c) Criterios de eliminación.
 - Pacientes que no permitan realizar toma de raspado ungueal para Examen directo o cultivo
 - Pacientes que no permitan realizar toma de control fotográfico de uñas y cambios ungueales.
 - Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico clínico de onicomicosis en sus distintas variedades: onicomicosis subungueal distal, subungueal proximal, subungueal lateral, blanca superficial, distrofica total y endonix.

Criterios operacionales:

- 1. Se consideraron casos con onicomicosis definitivos, aquellos que presentaron además de la sospecha clínica, otro de los siguientes parámetros: la histología, el cultivo, el examen directo o el blanco de calcofluor fueron positivos. Se consideraron negativos, aquellos que tuvieran sospecha clínica y los otros parámetros negativos.**
- 2. El diagnóstico final para el examen directo, se consideró positivo si en alguna de las instituciones lo reportó como tal.**
- 3. El diagnóstico final para los cultivos, se consideró si en alguna de las instituciones el resultado fue positivo.**
- 4. El diagnóstico histológico de onicomicosis se consideró positivo se encontrarse hifas, filamentos, pseudohifas, levaduras, esporas o artrosporas, dentro de la lámina ungueal.**

METODOLOGIA: Desenlaces y variables.

a) Variables/desenlaces principales a medir:

Curación clínica de la onicomicosis.

b) Variables/desenlaces secundarios a medir.

Principales agentes causales de onicomicosis resistente o no a terapéutica estándar.

c) Frecuencia de las mediciones. La medición de la variable principal así como seguimiento se dará al inicio del tratamiento y cada mes durante 6 meses.

d) Criterios de éxito y falla:

Criterio de éxito con tratamiento convencional: Al término del tratamiento con tratamiento convencional (3 meses para tratamiento sistémico o 6 meses para tratamiento tópico) se realizará una nueva valoración clínica con examen directo y cultivo que de encontrarse negativos se considerará como éxito terapéutico.

Criterio de falla con tratamiento convencional: término del tratamiento con tratamiento convencional (3 meses para tratamiento sistémico o 6 meses para tratamiento tópico) se realizará una nueva valoración clínica con examen directo y cultivo que de encontrarse positivos, se consideró como falla terapéutica.

e) Estrategia de análisis estadístico.

Con los datos obtenidos, se realizaron cálculos usando medidas de tendencia central simple.

Se describieron las características clínicas, microbiológicas e histopatológicas de la onicomicosis en pacientes con diabetes mellitus y su correlación con la etiología microbiológica.

Se calculó la proporción de pacientes con respuesta a tratamiento convencional.

Se hizo evaluación de respuesta terapéutica en las diferentes variedades clínicas.

Se hizo un análisis univariado y multivariado con los datos obtenidos que permita explorar las principales causas de falla a tratamiento convencional. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Riesgos y beneficios del estudio.

a) Molestias generadas por el estudio y b) Riesgos potenciales: Los riesgos inherentes al estudio son, en caso de la toma de raspado ungueal: ardor en la piel cercana al sitio de toma de la muestra.

c) Métodos de detección de los riesgos anticipados y d) medidas de seguridad para el diagnóstico oportuno y prevención de los riesgos: La toma de fotografías de control se realizó en el consultorio por el personal médico del departamento de dermatología al inicio del tratamiento, a los 3, y 6 meses.

La toma de raspado ungueal se realizó con un taladro tipo rotomatic y cajas de Petri por el personal de dermatología.

A todos los casos y controles se les proporcionó información por escrito sobre los riesgos inherentes a la toma de raspado ungueal y se les indicarán los teléfonos donde localizar a los médicos participantes.

e) Procedimientos a seguir para resolver los riesgos en caso de que se presenten alguna de las complicaciones relacionadas con los procedimientos mencionados anteriormente: no aplica.

f) Beneficios directos esperados: Este estudio pretende contribuir con el conocimiento de los principales agentes causales de onicomycosis en población con Diabetes Mellitus y conocer la respuesta al tratamiento convencional.

g) Beneficios indirectos esperados: Este estudio pretende contribuir con el conocimiento de los principales agentes causales de onicomycosis resistente a terapéutica estándar, en pacientes con diabetes mellitus.

h) Los riesgos del presente estudio fueron nulos y se pretende además contribuir al conocimiento médico general

Riesgos.

El presente estudio no generó gastos para los pacientes quienes fueron citados para la toma de fotografías de control y vigilancia clínica en fechas que coincidieron con sus consultas en el INCMNSZ.

Los costos de los estudios solicitados para este protocolo fueron cubiertos por los departamentos de Dermatología, Patología e Infectología del INCMNSZ y el departamento de Micología del Hospital General de México.

Resultados.

Se evaluaron a 46 pacientes con Diabetes, con sospecha clínica de onicomicosis, 24 hombres (52.2%) y 22 mujeres (47.8%), con un rango de edad entre 30 y 90 años, mediana de 57. Se eliminaron a 2 pacientes para el análisis final por fallecimiento, y no se obtuvo muestra para estudio de otros 4 pacientes porque se perdieron a la última consulta (Cuadro 1)

Las comorbilidades con mayor asociación fueron Diabetes Mellitus tipo 2 (90%), hipertensión arterial (41.3%) y dislipidemia (32.6%) (Cuadro 1).

Los medicamentos más utilizados fueron hipoglucemiantes orales, seguidos de antihipertensivos, insulina y antiagregantes plaquetarios. (Cuadro 2).

Los laboratorios basales con alteraciones fueron: glucosa con una mediana de 149.5 (intervalo de 67 a 425) y hemoglobina glucosilada con una mediana de 8.35 (intervalo de 4.1 a 16.9), sin cambios significativos en estos últimos valores posterior a tratamiento para onicomicosis (Cuadro 3).

Del total de pacientes evaluados, clínicamente se encontró un total de 25 (54.3%) con onicomicosis subungueal distal, 29 (63%) con onicomicosis distrofica total, 2 (4.3%) con onicomicosis blanca superficial, 4 (8.7%) con onicomicosis subungueal lateral. en los cuales, el dedo más afectado fue el primer dedo pie izquierdo con 41.3% (Cuadro 4 y 5).

De los tratamientos indicados, 7 aplicaron amorolfina laca (15.2%), 2 itraconazol 200 mg diariamente (4.3%), 8 recibieron itraconazol en pulsos (17.4%), 14 recibieron terbinafina oral diariamente (30.4%) y 15 estuvieron con bifonazol tópico al 2% más urea al 40% (32.6%). Se encontró curación global del 32.6%, con manejo tópico con urea al 40% + bifonazol, y respuesta del 73.33%, 14.28% con terbinafina sistémica, 12.5% con itraconazol en pulsos y 50% con itraconazol diariamente. (Cuadro 6).

A todos se les realizó control fotográfico, toma de muestras para examen directo con KOH y blanco de calcofluor, cultivo y estudio histopatológico. Los resultados positivos encontrados fueron: 39 (84.1%) pacientes al examen directo en el INNSZ, 17 (34.86%) al examen directo en el HGM, 32 (69.6%) al cultivo en el INNSZ, 5 (10.9%) al cultivo en el HGM, 27 (65.2%) con estudio histopatológico positivo y 17 (54.86%) con blanco de calcofluor (Cuadro 7). Al término del estudio, se les realizó nueva evaluación clínica y muestras para examen directo con KOH y blanco de calcofluor, cultivo y estudio histopatológico. Los resultados positivos encontrados fueron: 10 pacientes (25%) al examen directo en el INNSZ, 17 pacientes (42.5%) al examen directo en el HGM, 18 (45%) pacientes con cultivo positivo en el INNSZ, 2 (5%) pacientes con cultivo positivo en el HGM y 20 pacientes (54.1%) con estudio histopatológico positivo (Cuadro 7).

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: filamentos septados (63.04%), paraqueratosis (52.17%), suero (47.82%), y colonias bacterianas (47.82). en las biopsias de

control con resultados positivos, se encontró paraqueratosis en un 97.2%, filamentos septados (51.28%), suero (48.7%), y colonias bacterianas (61.53%)

En relación a los porcentajes de afección ungueal, se encontró al final del estudio, una mejoría clínica del 0% en 4 pacientes, del 25% en 4 pacientes, 50% en 6 pacientes, 75% en 8 pacientes, de un total de 40 pacientes evaluados al final del estudio (cuadro 9). Lo que en suma demuestra falta de respuesta clínica en un 20%, respuesta parcial en un 25% y respuesta completa en un 45%, de 40 pacientes evaluados. (Cuadro 8).

En 40 pacientes evaluados al final del estudio, 2 no tuvieron ningún apego (5%), 9 pacientes (22.5%) tuvieron un apego del 50% y 29 pacientes (72.5%) tuvieron un apego del 100%. Se consideró apego del 100% en aquellos aplicaron su tratamiento desde el inicio, 50% de apego en los que lo iniciaron tardío y 0% en los que no lo iniciaron. Se encontró un mayor apego en los pacientes con tratamiento sistémico (17 de 29, con un 58.62%) en comparación con 13 pacientes con tratamiento tópico (13 de 29, con un 44.82%).

La evaluación del apego se realizó por interrogatorio dirigido durante las evaluaciones de los pacientes. 4 recibieron tratamiento sistémico, con un mínimo de 1 mes de tratamiento (por inicio tardío) y un máximo de 5 meses (tratamiento prolongado hasta cura clínica), mediana de 3; y de 18 pacientes con tratamiento tópico, el mínimo de tratamiento observado fue de 2 meses, y un máximo de 6 meses, mediana de 4; con un paciente con tratamiento tópico indicado el cual no fue iniciado (cuadros 9 y 10).

A la evaluación clínica, se encontró sin respuesta a 8 pacientes (20%), respuesta parcial en 14 pacientes (25%) y respuesta completa en 18 pacientes (45%) (cuadro 11).

Finalmente, considerando la clínica, y los estudios de control por estudio histopatológico del INNSZ, examen directo y cultivo realizados en ambos hospitales (HGM e INNSZ), se encontró que de 46 pacientes evaluados inicialmente, 25, persistían con onicomycosis. De estos, se encontró inicio tardío en el tratamiento en 13 pacientes, y dentro de las causas evaluadas, 11 pacientes reportaron causas económicas, 1 desidia, 1 alteraciones gastrointestinales como ardor gástrico posterior al inicio del tratamiento sistémico.

Considerando a los pacientes que cumplieron con su tratamiento de forma constante, completando el tratamiento mínimo requerido para el tratamiento sistémico (3 meses) o tópico (6 meses) y que con o sin resolución clínica continuaron con estudios diagnósticos positivos (examen directo, cultivo o estudio histopatológico), se considera que 4 (10%) de ellos fueron resistentes a tratamiento convencional, sin poder considerar aún a los 21 restantes dentro de este grupo, ya que no han completado el manejo indicado por inicio tardío del mismo.

DISCUSIÓN.

Se evaluó de forma intencionada a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y onicomycosis por clínica. Los resultados encontrados coinciden con el resto de la literatura, ya que la mayoría de los pacientes presentaron onicomycosis distrofica total seguida de subungueal distal, y el dedo más afectado fue el primero del pie izquierdo con un 41.3%.

Las indicaciones para el tratamiento sistémico incluyen el tener 3 o más platos ungueales afectados o que la afección sea en una uña pero a nivel de la matriz ungueal. La diferencia principal en el tratamiento difiere debido a que algunos de nuestros pacientes presentan enfermedad renal crónica con una depuración de creatinina menor a 50 ml/min, lo que contraindica el uso de terbinafina, ya que aunque es el medicamento más seguro y con menos interacciones medicamentosas, no hay estudios controlados en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 50 ml/min. En ellos, se puede emplear de forma segura el itraconazol, aunque la mayoría de nuestra población presenta polifarmacia, lo que en ocasiones dificulta el manejo por las interacciones medicamentosas. Y amerita además mayor vigilancia con pruebas de funcionamiento hepático basales y de seguimiento.

En cuanto a los estudios realizados en el INNSZ, se encontró de forma inicial 39 exámenes directos positivos, 32 cultivos y 30 estudios histopatológicos, con solo 17 blancos de calcofluor positivos, aunque estos últimos resultados no son muy valorables debido a que por la escasez de muestra, algunas se perdieron durante su procesamiento. El examen directo con KOH, si bien es operador dependiente, correlaciona con los resultados de cultivo y con el número de estudios histopatológicos positivos, ya que este último, siendo el estándar de oro en el diagnóstico de onicomycosis, apoya aún más la positividad de los cultivos y descarta a la contaminación de los mismos.

El aumento del número de hallazgos histopatológicos en las biopsias de control, se piensa que fue debido a que de manera inicial algunos de los pacientes eran manejados por “podólogos”, y además de haber sido tratados con mal corte de uñas, fueron manejados con un limado excesivo de las mismas, lo que dificultó en algunos pacientes la toma de muestras. Y a la toma de muestras de control, de forma intencionada se suspendió limado y corte durante una semana previas a valoración para facilitar la evaluación.

Se encontró una gran diferencia en los estudios comparativos realizados en el Hospital General de México, con solo 17 exámenes directos y 5 cultivos positivos al inicio del estudio. No sabemos cómo interpretar esta diferencia en los resultados obtenidos en esta institución.

En cuanto a los agentes aislados en los cultivos, se encontró una gran cantidad de hongos oportunistas (*Acremonium* sp. *Cándida* sp., *Alternaria* sp. *Aureobasidium* sp, *Aspergillus* sp, *Candida guilliermondi*, *Candida albicans*, *Rhodotorula* sp., *Cryptococcus albidus*,

Fusarium sp., entre otros), lo que probablemente se asocie a la inmunosupresión propia de la diabetes y otras patologías comunes en el tipo de población del Instituto. Difieren mucho de los reportados en los cultivos del Hospital General de México, en donde se encontraron: Candida albicans, Candida parapsilopsis, Candida krusei, T. rubrum en 3 cultivos. En general, se obtuvo una mayor falla terapéutica en las onicomycosis causadas por no dermatofitos, seguido de levaduras, otras levaduras y finalmente por dermatofitos.

Aunque la mejoría clínica en estos pacientes, tanto parcial como total fue muy evidente y mejor de lo esperado, la cura micológica e histológica fue muy por debajo de lo esperado, por lo que consideramos que se requiere mayor tiempo de tratamiento, tal como lo establece Bonifaz previamente, ya sea con el mismo medicamento o con terapia combinada tópica y sistémica. Esperar más tiempo para una nueva toma de cultivo y biopsia, por el prolongado tiempo de crecimiento de la uña, y porque es ampliamente conocido que el efecto terapéutico es más tardado.

Valdría la pena hacer un estudio en pacientes sin diabetes mellitus para comparar si es la inmunosupresión de la diabetes y su afección sistémica así como las alteraciones propias del pie del paciente diabético las que ocasionen mayor distrofia, mayor parasitación y mayor resistencia al tratamiento.

CONCLUSIONES.

La onicomicosis es una enfermedad frecuente de las uñas, que afecta a gran parte de la población a nivel mundial. La prevalencia está aumentando, influenciada en parte por su asociación con la edad avanzada, el estilo de vida y las enfermedades concomitantes. Puede causar incapacidad y llevar a complicaciones de leves a graves, dentro de las cuales, la más importante es el pie diabético, que puede condicionar osteomielitis y sepsis, lo cual justifica su tratamiento temprano.

Además, requiere un diagnóstico correcto, que incluye valoración clínica, examen directo, cultivo, y estudio histopatológico, ya que existen otras enfermedades no micóticas de las uñas, que semejan onicomicosis, y que son sobretratadas, generando tratamientos costosos y con potenciales efectos adversos. Se requiere confirmar el diagnóstico clínico con examen directo y cultivo, y de ser posible estudio histopatológico.

CITAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Balleste R, Mousqués N, Gezuele E. Onicomycosis. Revisión del tema. Rev Med Uruguay 2003;19:93-106.
2. Arenas R; Bonifaz A., et al. Onychomycosis. A Mexican survey. Eur J Dermatol 2010;20(5):611-4.
3. Bonifaz A., et al. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. Eur J Dermatol 2006; 17(1):1-3
4. Bonifaz A. Micología médica básica. McGraw-Hill, 4ª edición. 2012;23:41;93-134;321-347.
5. Tosti A. et al. "Endonyx" onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytes. Acta Derm Venereol. 1999 Jan;79(1):52-3.
6. Lurati M, et al. Efficacious Treatment of Non-Dermatophyte Mould Onychomycosis with Topical Amphotericin B. Dermatology 2011;223:289-292.
7. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Collection of fungi samples from nails: comparative study of curettage and drilling techniques. JEADV 2007;21:1-4
8. Bonifaz A., et al. Refractory onychomycosis due to *Trichophyton rubrum*: combination therapy with itraconazole and terbinafina. N Dermatol Online. 2011;3(2):108-112.
9. Verrier J, Pronina M, Peter C, Bontema O, et al. Identification Agents in Onychomycoses by PCR-Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism. Journal of Clinical Microbiology. 2011. P 553-561
10. Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C, Lurati M, Bontems O, Monod M. Onychomycosis Insensitive to Systemic Terbinafine and Azole Treatments Reveals Non-Dermatophyte Mould as Infectious Agents. Dermatology 2010;220:164-168.
11. Abad González J, Bonfiaz A, Ponce Rosa María. Onicomycosis por *Cándida* asociada con Diabetes Mellitus. Dermatología Rev Mex 2007;51(4):135-41.
12. Chanussot C, Arenas R. Infección micótica plantar e interdigital en pacientes con onicomycosis. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 118-12.
13. Crespo V, Delgado V. Atlas de Micología cutánea. Tomo 1, Micosis Ungueales. 2009; 9, 41-53.

ANEXOS.

Cuadro 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS CON DIABETES MELLITUS Y ONICOMICOSIS.

	n	(%)
SEXO.		
Femenino.	22	47.8
Masculino.	24	52.2
Md=Mediana	Md	Intervalo.
EDAD	57	(30-90)
Comorbilidad	n	%
Diabetes Mellitus	46	100
DM2	45	90%
DM1	1	10%
HAS	19	41.3
Dislipidemia	15	32.6
Renal	8	17.4
Enf tiroidea	7	15.2
Alt esqueléticas	4	8.7
Cáncer	4	8.7
Enf pulmonar	3	6.5
Cardiopatía	3	6.5
Hepatopatías	3	6.5
Colagenopatías	2	4.3
Depresión.	2	4.3
Obesidad	2	4.3
***Otras	28	

***Trasplante renal, Insuficiencia arterial, Hepatitis C, Tuberculosis latente, VIH

Cuadro 2. Medicamentos más empleados en pacientes con diabetes mellitus y onicomicosis.

Medicamentos	n	%
Hipoglucemiantes orales	31	67.4
Antihipertensivos	27	58.7
Insulina	22	47.8
Antiagregantes plaquetarios	18	39.1
Hipolipemiantes	17	34.8
Incretinas	7	15.2
Levotiroxina	7	15.2
Diuréticos	5	10.9
Antiepilépticos	4	8.7
Inmunosupresores	4	8.7
Alopurinol	2	4.3
Anticoagulantes	1	2.2
DPCA	1	2.2
Antirretrovirales	1	2.2
	1	2.2

Cuadro 3. Análisis de Laboratorio al inicio del estudio en pacientes con Diabetes Mellitus y Onicomicosis.

Laboratorios	Md (Mediana)	Intervalo
AST	23	10-206.6
ALT	26	7-1563
BT	0.54	0.25-10.05
BI	0.4	0.05-4.25
BD	0.115	0-5.8
Gluc	149.5	67-425
HbA1c	8.35	4.1-16.9
Urea	38.1	17.3-122.8
Crea	0.82	0.49-7.48

Cuadro 4. Tipo de onicomiosis por dedo afectado

Pie izquierdo						Pie derecho				
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
ODT	13 (28.3)	9 (19.6)	11 (23.9)	9 (19.6)	19 (41.3)	18 (39.1)	8 (17.4)	9 (19.6)	11 (23.9)	13 (28.3)
OSD	3 (6.5)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	15 (32.6)	17 (37)	3 (6.5)	4 (8.7)	4 (8.7)	5 (10.9)
OSL	1 (2.2)	1 (2.2)			1 (2.2)	2 (4.3)				
OBS	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	2 (4.3)	0				
TOTAL						37				

ODT: Onicomiosis distrofica total. OSD. Onicomiosis subungueal distal, OSL. Onicomiosis subungueal lateral. OBS. Onicomiosis blanca superficial.

Cuadro 5. Porcentaje de afección al inicio y al final del tratamiento por dedo involucrado con onicomiosis.

Pie izquierdo						Pie derecho				
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Inicial (Desv estándar)	80.3 (34.5)	74.5 (41.12)	69.5 (42.3)	83.7 (31.13)	64.4 (39.67)	69.8 (34.1)	85.6 (29.6)	76.8 (39.76)	82.7 (33.33)	78.9 (36.8)
Final (Desv estándar)	22 (34.8)	23.5 (37.56)	23.2 (35.6)	26.2 (35.8)	23.76 (33.26)	28.8 (34.9)	27.2 (38.4)	32.3 (42.03)	27.7 (39.6)	29 (39.5)
Significancia estadística a 2 colas	<0.001	0.001	0.006	0.01	<0.001	<0.001	0.004	0.008	0.001	0.001

NS: No significancia

Cuadro 5.1 Milímetros de afección al inicio y al final del tratamiento por dedo involucrado con onicomiosis.

Pie izquierdo						Pie derecho				
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Inicial	2.7 (0.84)	2.3 (1.29)	2.5 (1.3)	3 (1.1)	3.4 (1.7)	3.7 (1.6)	3.3 (1.5)	2.7 (1.3)	2.3 (0.66)	2.4 (0.76)
Final	1.4 (0.59)	1.5 (1.23)	1.8 (1.4)	1.8 (0.84)	1.8 (1.41)	2.0 (1.4)	2.3 (1.5)	1.8 (1.5)	1.4 (0.61)	1.5 (0.73)
Significancia estadística.	<0.001	0.02	0.004	0.04	<0.001	<0.001	0.01	0.003	0.002	0.001

NS: No significancia.

Cuadro 6. Tratamientos indicados en pacientes con diabetes mellitus y onicomicosis.

Tratamiento	Número (%)	CURACIÓN (%)
Amorolfina laca	7 (15.2)	0 (0%)
Bifonazol tópico + urea 40%	15 (32.6)	11 (73.33%)
Terbinafina 250 mg al día.	14 (30.4)	2 (14.28%)
Itraconazol en pulsos.	8 (17.4)	1 (12.5%)
Itraconazol 200 mg al día.	2 (4.3)	1 (50%)
TOTAL PACIENTES	46	15 (32.6)

Cuadro 7. Resultados positivos en los diferentes métodos de diagnóstico realizados en pacientes con diabetes mellitus y onicomicosis al inicio y al final del estudio.

RESULTADOS POSITIVOS AL INICIO DEL ESTUDIO (N=46)	INNSZ	HGM
EXAMEN DIRECTO	39 (84.1)	17 (37)
CULTIVO	32 (69.6)	5 (10.9)
HISTOPATOLOGIA	30 (65.2)	-----
BLANCO DE CALCOFLUOR (N=31)	17 (54.8)	-----
RESULTADOS POSITIVOS AL FINAL DEL ESTUDIO (N=40)	INNSZ	HGM
EXAMEN DIRECTO	10 (25)	17 (42.5)
CULTIVO	18 (45)	2 (5)
HISTOPATOLOGIA	20 (51.28)	-----

Cuadro 8. Hallazgos histopatológicos al inicio y al final del estudio en biopsias ungueales de pacientes con onicomicosis y diabetes mellitus.

Hallazgos histopatológicos	Pretratamiento (%)	Postratamiento
Paraqueratosis	24 (52.17)	35 (97.2)
Microabscesos de neutrófilos	3 (6.5)	8 (20.51)
Suero.	22 (47.82)	19 (48.7)
Filamentos septados.	29 (63.04)	20 (51.28)
Hifas.	3 (6.5)	0 (0)
Pseudohifas.	2 (4.3)	0 (0)
Esporas	1 (2.17)	0 (0)
Artrosporas.	2 (4.3)	2 (5.12)
Colonias bacterianas.	22 (47.82)	24 (61.53)
Levaduras.	1 (2.17)	4 (10.25)
No valorables.	0 (0%)	2 (5.12)
Pigmento melánico	0 (0%)	1 (2.56)
No biopsias	46	39 1: EXTRAVIADA 2: FALLECIERON. 4: NO ACUDIERON.
No biopsias positivas	30 (65.21)	20 (28.98)

Cuadro 9. Evaluación del apego al tratamiento indicado tópico o sistémico en pacientes con diabetes mellitus y onicomicosis.

Tratamiento indicado	APEGO A TRATAMIENTO (LOCAL O SISTEMICO)			
	Ninguno n (%)	50% n (%)	100% n (%)	Total
Terbinafina	0 (0)	4 (10)	8 (20)	12 (30)
Itraconazol diario	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)	2 (5)
Itraconazol en pulsos	0 (0)	2 (5)	6 (15)	8 (20)
Fluconazol	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (5)
Urea y bifonazol	0 (0)	1 (2.5)	11 (27.5)	12 (30)
Amorolfina laca	1 (2.5)	2 (5)	1 (2.5)	4 (10)
total	2 (5)	9 (22.5)	29 (72.5)	40 (100)

Cuadro 10. Tiempo de tratamiento tópico y sistémico en los pacientes con Onicomicosis y Diabetes Mellitus.

Tratamiento indicado	Número de pacientes	Mínimo de tiempo	Máximo de tiempo
Tratamiento sistémico	22	1	5
Cura (n=15)	4 (10%)		
Tratamiento tópico	17	2	6
Cura (n=15)	11 (27.5%)		
Total 40 pacientes. (39 aplicaron, 1 no aplicó)	Cura: 15 pacientes		

Cuadro 11. Porcentaje de mejoría clínica evaluada al final del estudio.

Porcentaje de mejoría	N=40 (%)	%	Categoría.	N=40 (%)
0	4 (10)	10	Sin respuesta	8 (20%)
25	4 (10)	10		
50	6	15	Respuesta parcial	14 (25%)
75	8	20		
100	18	45	Respuesta completa	18 (45%)
TOTAL	40	100	TOTAL	40 (100 %)

Sin respuesta: Mejoría del 0 al 25%

Respuesta parcial. Mejoría del 50 al 75%

Respuesta completa. Mejoría del 100%

Cuadro 12. Correlación en los diversos estudios realizados en el INNSZ de forma inicial, en pacientes con diabetes mellitus y onicomicosis..

INNSZ	EXAMEN DIRECTO INNSZ N=46)		Cultivo INNSZ		Estudio histopatológico INNSZ	
	N	Significancia estadística	N	Significancia estadística	N	Significancia estadística.
Cultivo	46	k= (-)0.02, Rho=0.9	46		46	(k=0.21; Rho=0.16)
Estudio histopatológico	46	k=0.17; Rho=0.18	46	k=0.21, Rho=0.16	46	
Blanco de calcofluor (INNSZ)	46	k= 0.18, Rho=0.24	46	k=0.11, Rho=0.49	46	K= (-)=0.07, Rho=7.0
TOTAL	46		46		46	

K=kappa, Rho=Rho de Spearman

Correlación de los estudios realizados en el INNSZ y el HGM al inicio del estudio.

INNSZ	EXAMEN DIRECTO INNSZ N=46)		Cultivo INNSZ		Estudio histopatológico INNSZ	
	N	K=0.19, Rho 0.03	N	Significancia estadística	n	Significancia estadística.
EXAMEN DIRECTO HGM						
Cultivo HGM	46	k= (-)0.02, Rho=0.9	46	K=0.01, Rho=0.9	46	(k=0.1; Rho=0.09)
TOTAL	46		46		46	

Correlación de estudios realizados en el INNSZ y el HGM al final del estudio.

INNSZ	EXAMEN DIRECTO INNSZ N=46)		Cultivo INNSZ		Estudio histopatológico INNSZ	
EXAMEN DIRECTO HGM	N	K=0.12, Rho 0.11	N			
Cultivo HGM	40		46			
TOTAL	40		46		46	

Cultivo INNSZ	Número de aislados 37 (%).	CURA MICOLOGICA	FALLA MICOLOGICA
ONICOMICOSIS POR LEVADURAS	12 (32.4)	5 (13.51%)	7 (18.91%)
CANDIDA SP	1 (2.7)		
<i>C. albicans</i>	1 (2.7)		
<i>C. parapsilopsis</i>	6 (16.2)		
<i>C guillermondi</i>	4 (10.8)		
OTRAS LEVADURAS	8 (21.6)	4 (10.81%)	4 (10.81%)
<i>Rhodotorula sp.</i>	1 (2.7)		
<i>Rhodotorula glutini</i>	1 (2.7)		
<i>Cryptococcus albidus</i>	3 (8.1)		
<i>Cladosporium sp.</i>	3 (8.1)		
ONICOMICOSIS POR FILAMENTOSOS DERMATOFITOS	1		1 (2.7%)
Trichophyton sp	1 (2.7)		
NO DERMATOFITOS	16 (43.2)	6 (16.21)	10 (29.41%)
Hongo filamentoso hialino:			
<i>Acremonium</i>	1 (2.7)		
<i>Fusarium sp</i>	5 (13.51)		
<i>Aspergillus sp</i>	2 (5.4)		
Dematiaceos			
<i>Alternaria sp</i>	2 (5.4)		
Mucorales (zigomicetos).			
<i>Absidia sp.</i>	1 (2.7)		
<i>Epicoccum sp</i>	2 (5.4)		
<i>Penicillium sp.</i>	2 (5.4)		
<i>Aerobasidium sp.</i>	1 (2.7)		
<i>Trichoderma sp.</i>			

PACIENTES CON CULTIVOS POSITIVOS EN INNSZ 32

FIGURAS.

Cultivo: *Candida parapsilopsis*. Examen directo y cultivo inicial positivos. Fig. 1. Foto inicial con onicomiosis distrofica total. Fig. 2. Foto final después de 6 meses de tratamiento tópico con urea al 40% y bifonazol. Cura clínica y micológica.



Cultivo: *Acremonium* sp., *Candida* sp. Examen directo y estudio histopatológico positivos. Fig. 3 y 4. Foto inicial Fig. 5. Foto final después de 6 meses de tratamiento tópico con urea al 40% y bifonazol. Cura clínica y micológica.



Cultivo: *Cladosporium* sp., *Candida parapsilopsis*. Examen directo e histopatológico iniciales negativos. Fig 6. Foto a los 2 meses de tratamiento sistémico (onicomicosis distrofica total). Fig. 7. Foto final posterior a 5 meses de tratamiento sistémico. Cura clínica. Histopatológico con onicomycosis.



Cultivo: *Cryptococcus albidus*. Examen directo e histopatológico positivos. Fig. 8 y 9. Al inicio de tratamiento tópico (onicomicosis distrofica total). Fig. 10 posterior a 6 meses de tratamiento tópico. Cura clínica y micológica.



Cultivo: *Fusarium* sp. Examen directo y estudio histopatológico positivos. Fig. 11. Foto inicial (onicomicosis distrofica total). Fig. 12. (posterior a 5 meses de tratamiento sistémico con itraconazol 200 mg al día y urea al 40 % tópico). Cura clínica y micológica.



Cultivo *Fusarium* sp. Examen directo negativo. Histopatológico positivos. Fig. 13. Foto inicial (onicomicosis distrofica total). Fig. 14 (posterior a 3 meses de tratamiento sistémico con itraconazol pulsos de 400 mg al día y urea al 40% tópico). Cura clínica. Sin cura micológica. Fig. 15. Pie izquierdo. Fig. 16. Control pie izquierdo.



Cultivo: *Cryptococcus albidus*, *Cladosporium* sp Examen directo positivo. Fig 17. Foto inicial (onicomicosis distrofica total). Fig. 18. Foto final (solo un mes de tratamiento sistémico con itraconazol en pulsos de 400 mg). Mejoría del 10%.



Fig. 19. Q13-906B. Láminas de queratina compacta asociado a colonias bacterianas, filamentos septados.

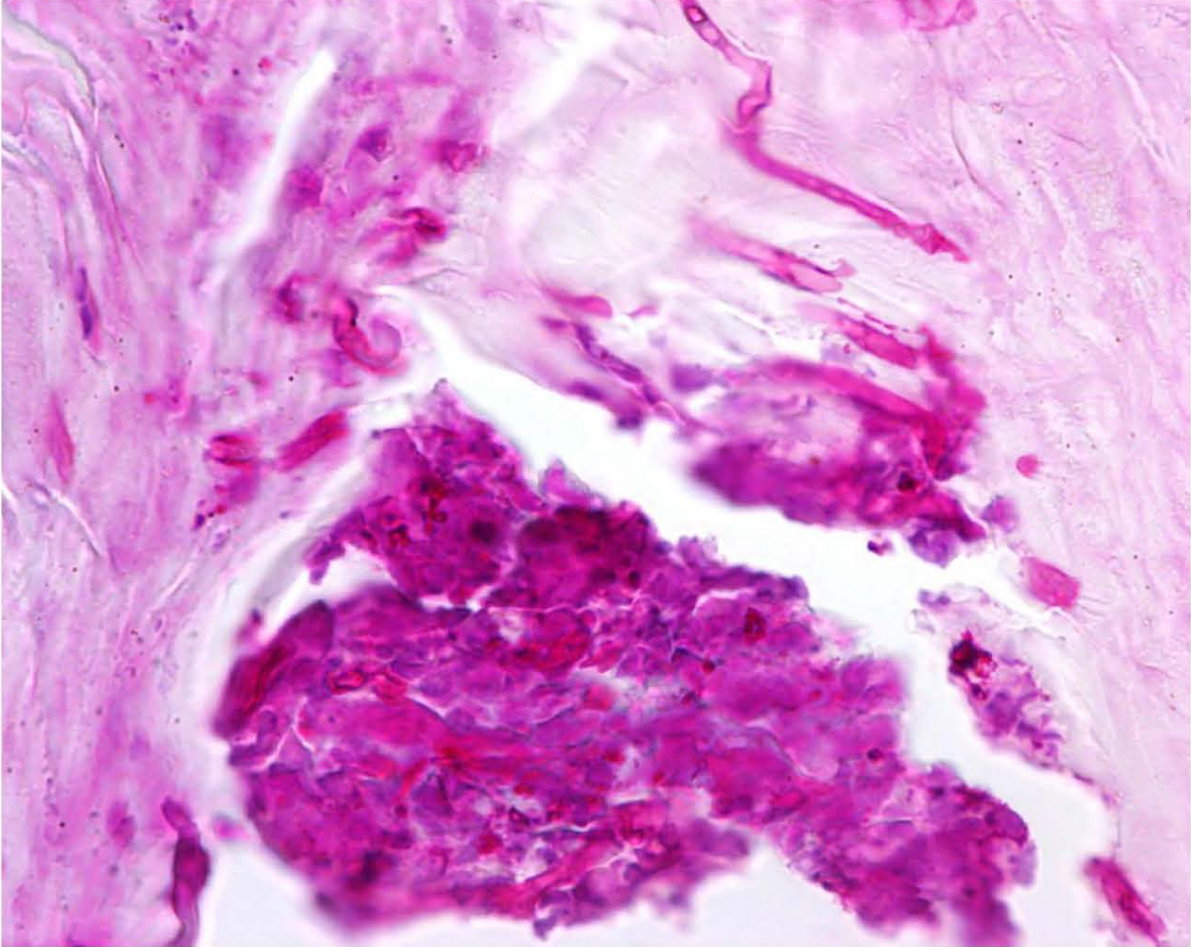


Figura 20. Q13-1018 Láminas de queratina compacta asociadas a colonias bacterianas. Filamentos septados y angulados.

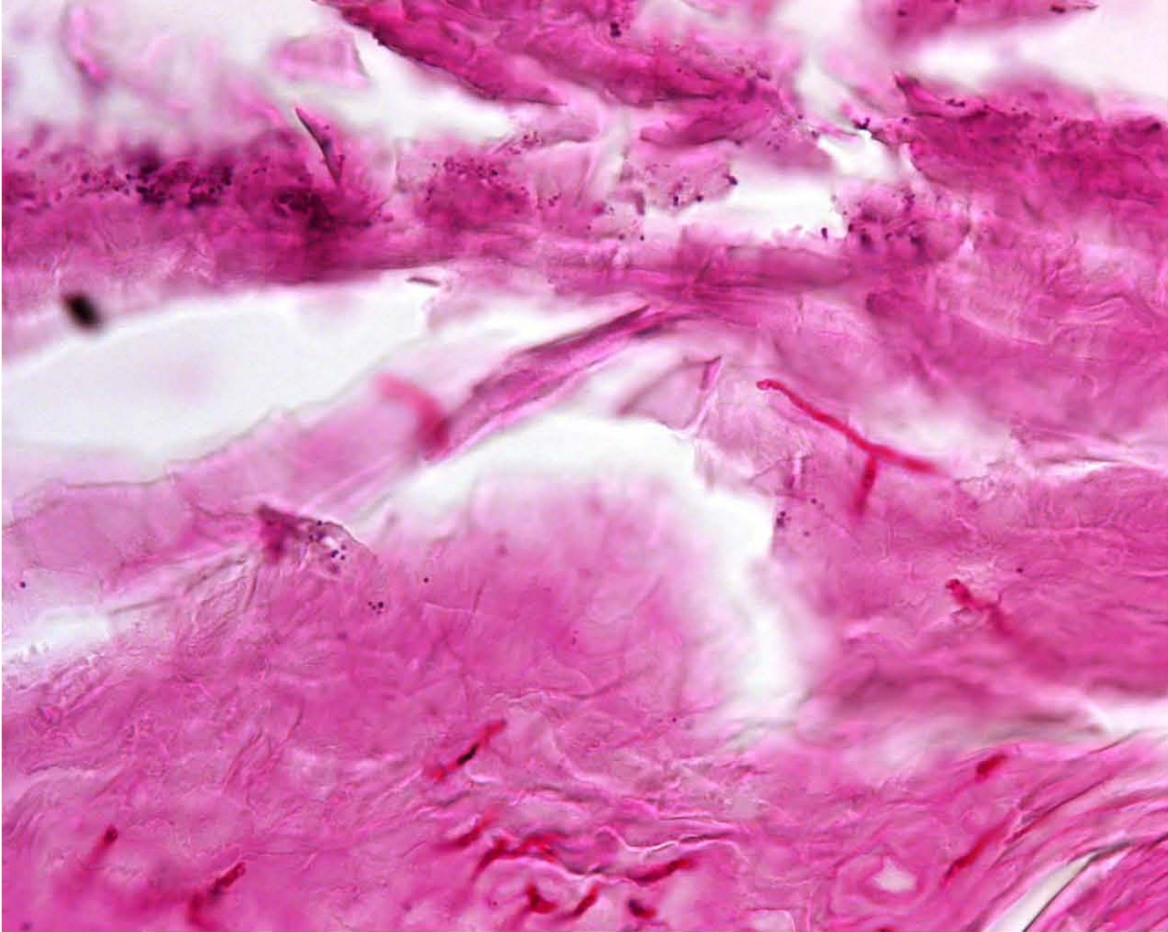


Figura 21. Q13-1141 Láminas de queratina compacta filamentos gruesos.

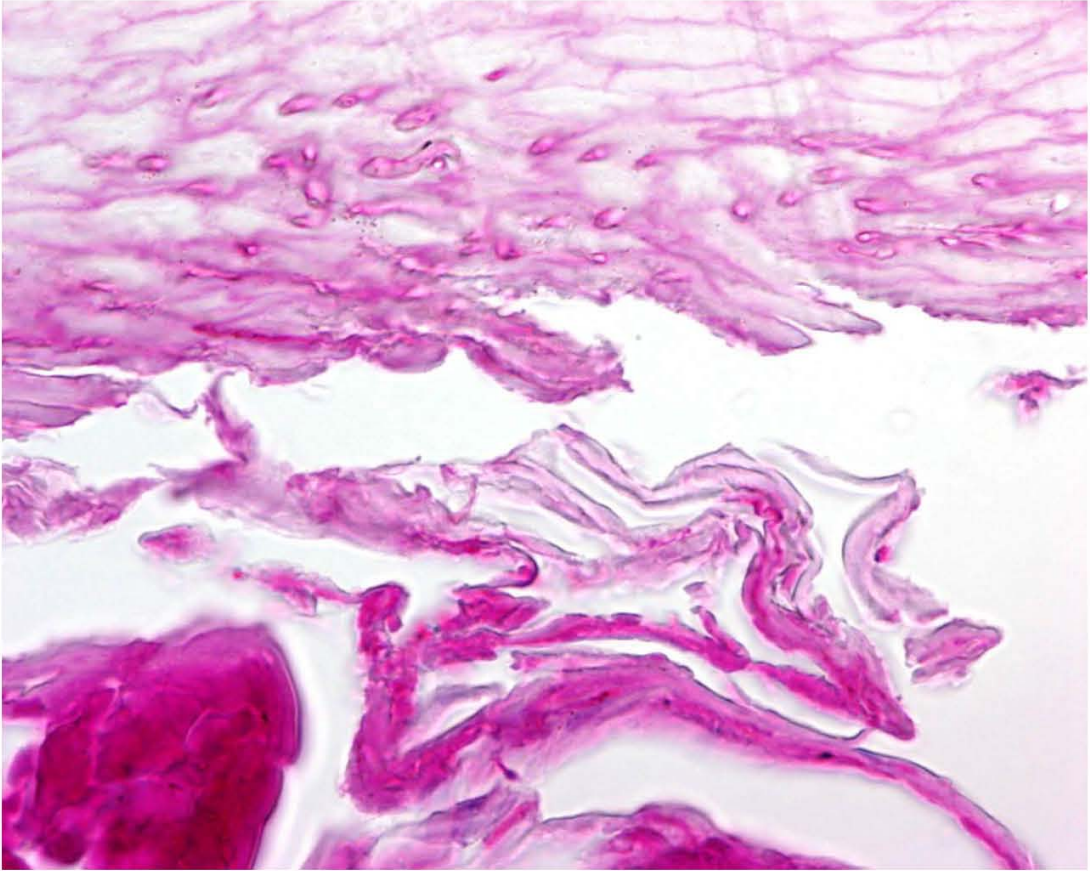


Fig. 22 Q13-1145B. Láminas de queratina compacta asociadas a colonias bacterianas. Esporas, filamentos, hifas, pseudohifas.

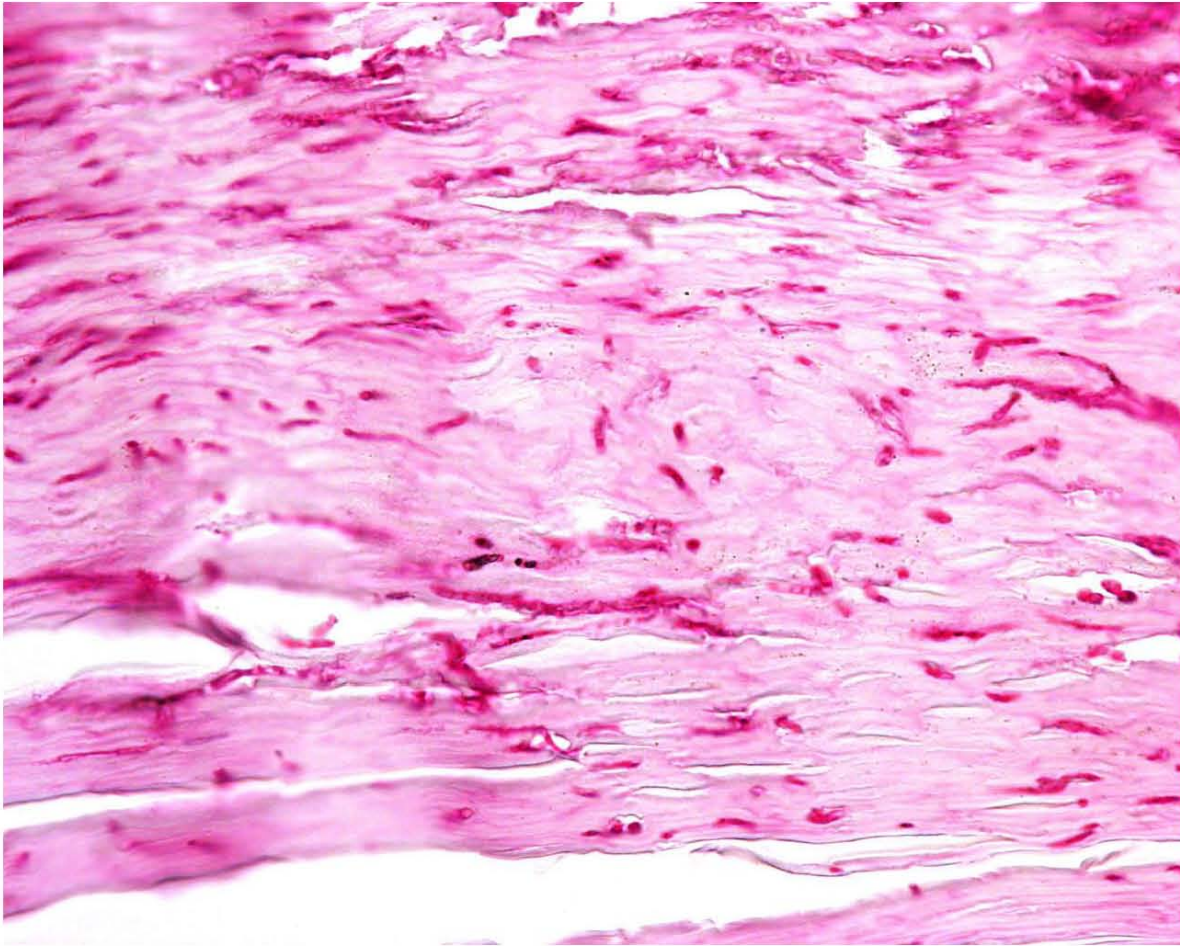


Fig. 23. Blanco de Calcofluor.

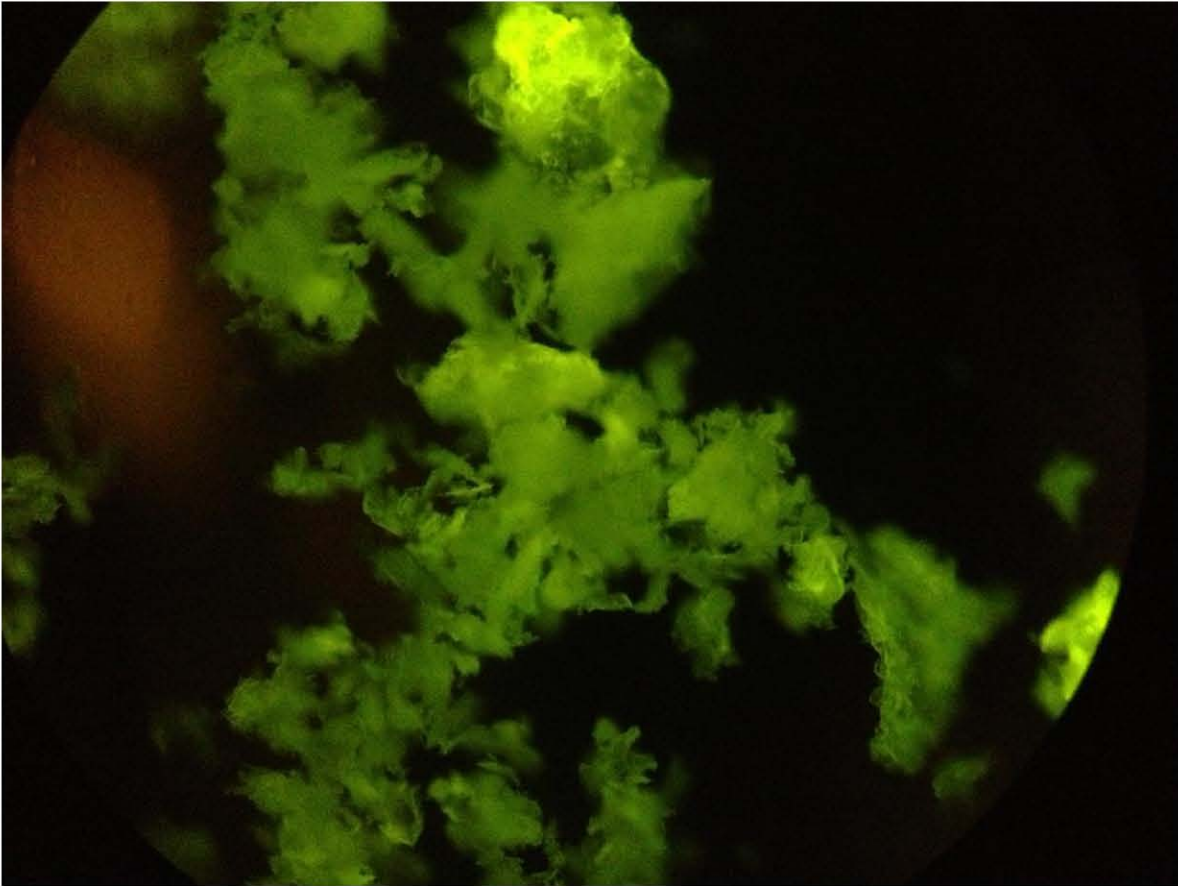


Fig. 24. Cultivo de *Rhodotorulla*.



Fig. 25. Cultivo de *Candida albicans*.

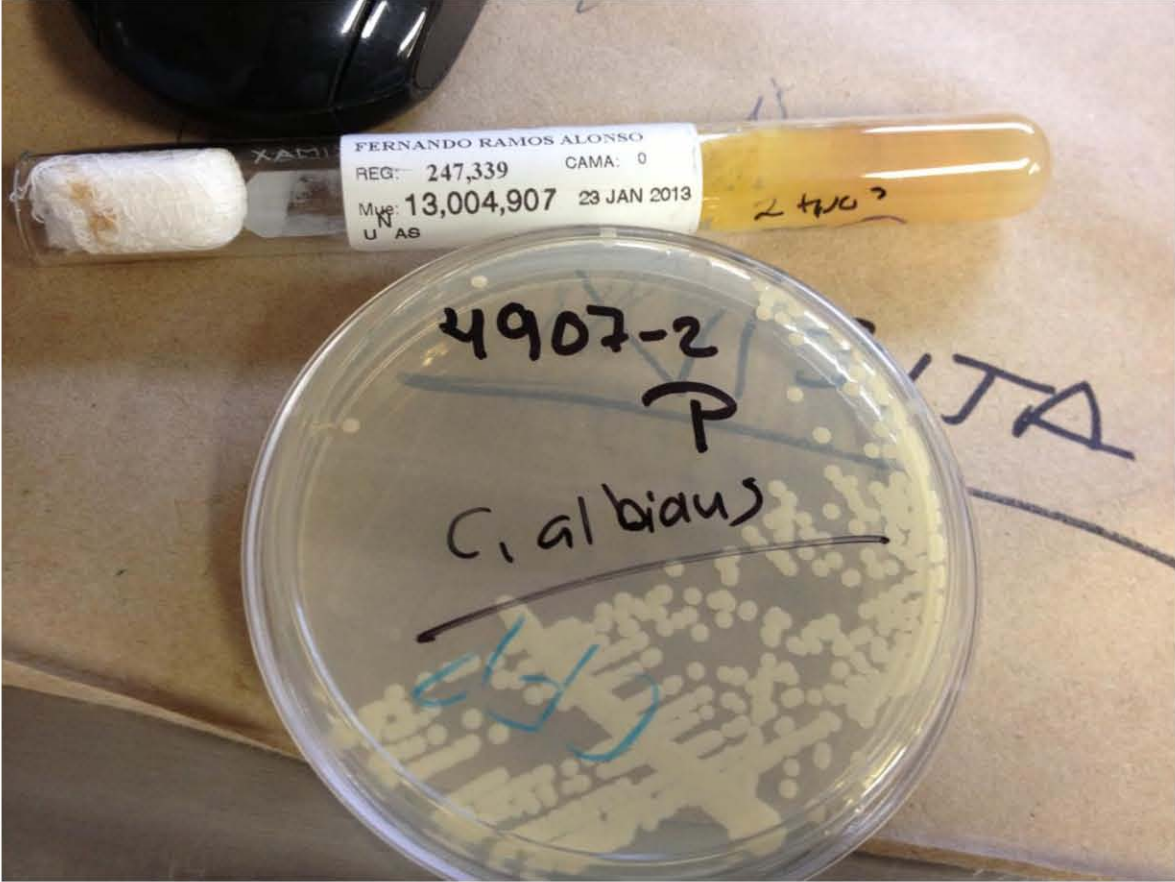


Fig. 26. Cultivo de *Trichoderma*.

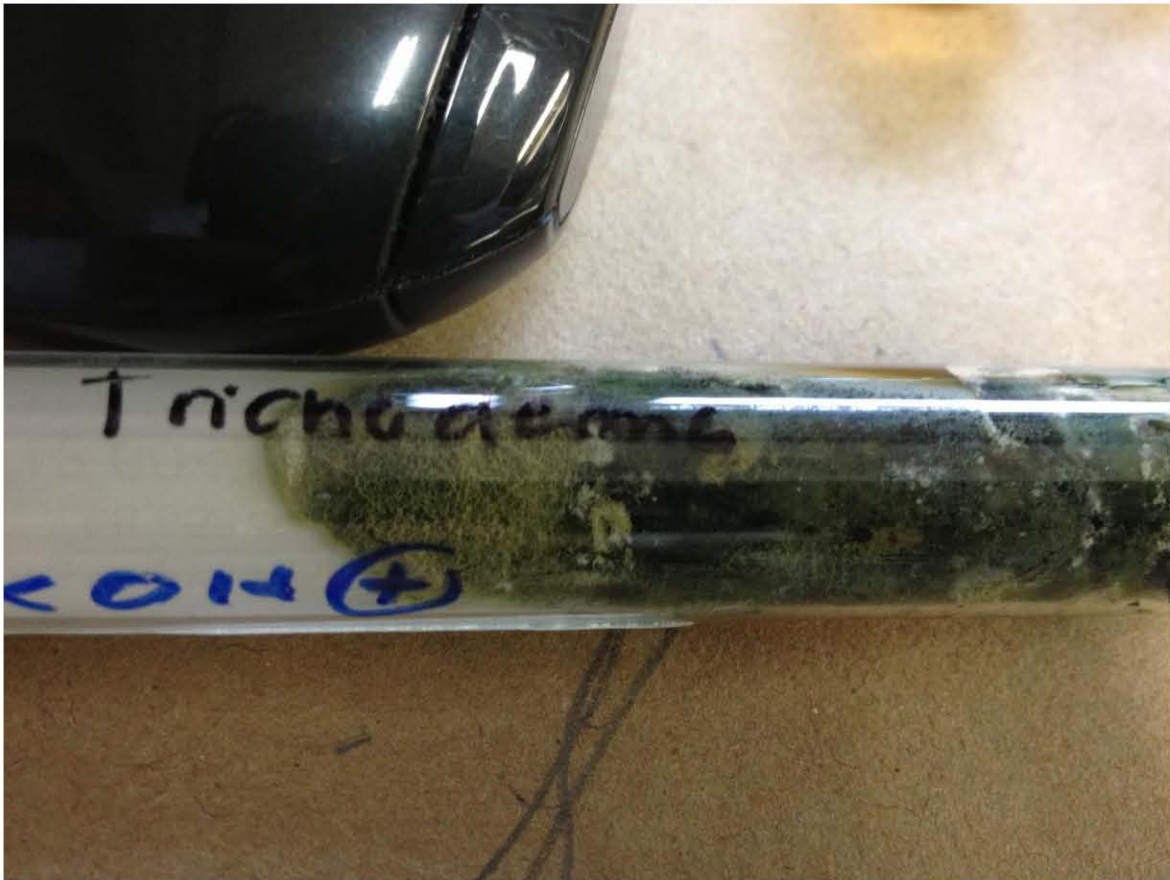


Fig. 27. Cultivo de *Fusarium* sp.

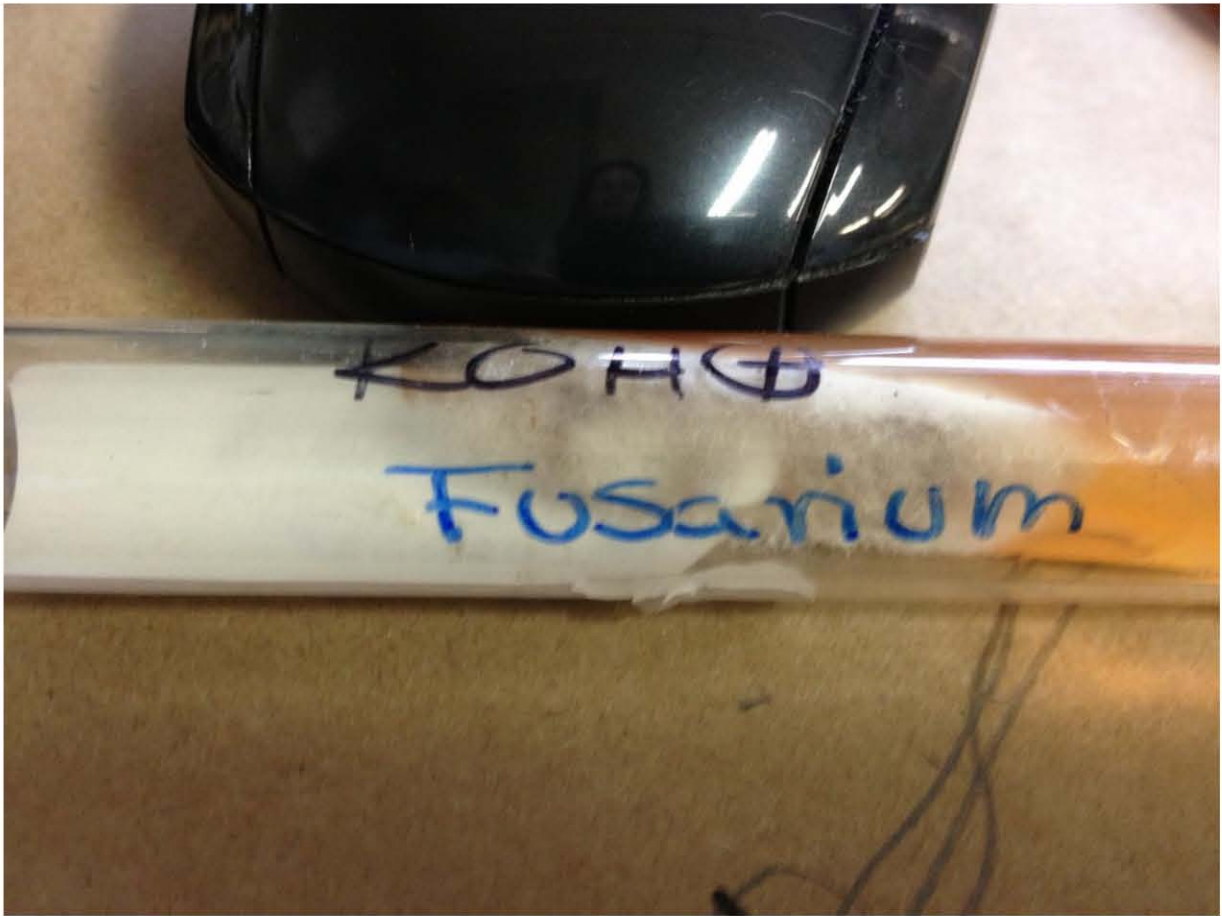


Fig. 28. Técnica de corte de uñas para estudio histopatológico.



Fig. 29. Técnica de obtención de muestra con taladro, para examen directo con KOH y Blanco de calcofluor, cultivo.

