

Onicomycosis: Una visión actualizada

Juan Manríquez M.
Gonzalo Varas M.
Ingrid Cardoso
Gustavo Caro D.

Internos 7° año. Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Alejandro Wulf W.

Médico Familiar. Centro de Salud
Familiar Universidad Católica
(CESFUC)

Correspondencia a:
Dr. Alejandro Wulf Werner
E-mail: awulf@med.puc.cl
Centro de Salud Familiar UC F: 354 8535
Av. Vicuña Mackenna 4686
San Joaquín. Santiago.

RESUMEN

Onicomycosis es la infección de la uña de las manos o pies por hongos. Los agentes causales corresponden a Dermatofitos, Levaduras y hongos no Dermatofitos. Constituye un motivo de consulta frecuente en la práctica ambulatoria e involucra aspectos físicos, funcionales, y emocionales de los pacientes afectados y, a pesar de que los agentes antimicóticos nuevos son más prometedores que los esquemas previos, las recaídas siguen siendo elevadas. La educación de los pacientes es clave para el éxito de la terapia. En este artículo revisamos características etiológicas y epidemiológicas, discutiendo además aspectos del diagnóstico y novedades en el tratamiento de esta patología.

(Palabras clave: Onicomycosis, Terbinafina, Itraconazol).

ONYCHOMYCOSIS: AN UPDATE

Onychomycosis is the infection of fingernails or toenails by fungi. The causal agents are dermatophytes, yeasts and nondermatophyte fungi. It constitutes a frequent motive of consultation in the ambulatory practice and involves physical, functional, and emotional aspects of the patients. Though the new antimycotic agents are more promising than the previous schemes, the relapses continue being high. The education of the patients is key for the success of the therapy. In this article we review etiologic and epidemiological characteristics, discussing aspects of the diagnosis and innovations in the treatment of this pathology.

(Key words: Onychomycosis, Terbinafina, Itraconazole).

DEFINICIÓN

Corresponde a la infección de la uña por hongos, representa alrededor del 50% de todas las enfermedades de la uña y cerca del 30% de todas las micosis superficiales¹.

Los hongos causantes de onicomycosis pueden clasificarse en Dermatofitos, Levaduras y hongos no Dermatofitos. El primer grupo está constituido por hongos filamentosos, septados y hialinos, cuyas hifas penetran en el estrato córneo de las uñas produciendo enzimas queratinolíticas que les permite invadir estas células². Está constituido por los géneros *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. En conjunto, causan entre un 80 a un 90% del total de onicomycosis, afectando principalmente las uñas de los pies, siendo las especies más frecuentemente implicadas *Trichophyton rubrum* en el 71% de los casos, *Trichophyton mentagrophytes interdigitalis* en el 20% de los pacientes y, menos comúnmente, *Epidermophyton floccosum*^{1,2}.

Las Levaduras causan entre un 5 a un 17% del total de onicomycosis, siendo la

especie más frecuentemente aislada *Candida albicans*, otras especies ocasionales son *Candida parasilopsis*, *Candida guilliermondii*, *Candida tropicalis*, entre otras^{2,3}.

Los Hongos no Dermatofitos en general son considerados como patógenos secundarios, ya que por no poseer queratinasas, sólo serían capaces de infectar uñas previamente enfermas. Constituyen alrededor del 1 al 10% del total de onicomycosis, y cuando se encuentran en asociación a Dermatofitos o Levaduras, se consideran sólo contaminantes⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad de distribución universal, cuya prevalencia en la población general oscila entre 2,1 a un 9,1% según distintas series^{5,6}. La incidencia varía con la edad, siendo infrecuente entre pacientes prepúberes, aumenta en mayores de 55 años en forma significativa, alcanzando cifras de 48% en pacientes mayores a 70 años^{4,7}.

Entre los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad destacan Psoriasis,

Diabetes, enfermedad vascular periférica, inmunosupresión, tiña pedis interdigital, tabaquismo, presencia de onicomicosis entre miembros de una familia y actividades deportivas, especialmente las relacionadas a piscinas⁸.

Del total de onicomicosis causadas por Dermatofitos, aproximadamente un 80% afecta las uñas de los pies, siendo más frecuente en el primerortejo. En el caso de las infecciones causadas por Levaduras, se ve afectada más comúnmente las uñas y pliegue ungueal de las manos¹⁻⁵.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente la onicomicosis puede ser clasificada en cinco tipos^{1-5,9}:

- 1. Onicomicosis subungueal distal y lateral:** Es la más frecuente y casi siempre es causada por Dermatofitos, más frecuentemente *T. rubrum*. Afecta el hiponiquio, inicialmente en las paredes laterales de éste, extendiéndose en forma proximal a través del lecho ungueal en forma progresiva. Se observa hiperqueratosis subungueal, engrosamiento de la uña y onicolisis, acompañado de paquioniquia (uña engrosada y endurecida). Además, frecuentemente pueden observarse signos de tiña pedis en la piel cercana a la uña afectada.
- 2. Onicomicosis blanca superficial:** Es también casi siempre producida por Dermatofitos, frecuentemente *T. mentagrophytes*, y afecta la superficie de la lámina ungueal más que el lecho de ésta.
- 3. Onicomicosis subungueal proximal:** Presentación poco frecuente, salvo en pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o con enfermedades intercurrentes.
- 4. Onicomicosis por Cándida:** Se puede presentar de cuatro formas distintas:

1. Paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria.
2. Infección distal de la uña por Cándida.
3. Candidiasis mucocutánea crónica.
4. Candidiasis secundaria.

5. Onicomicosis distrófica total: Cualquiera de las formas citadas previamente puede progresar a este tipo de compromiso, en que la lámina ungueal se encuentra totalmente afectada.

DIAGNÓSTICO

Dado que los hongos son sólo responsables del 50% de las distrofias ungueales, el diagnóstico no debe basarse sólo en la apariencia clínica. En la Tabla 1 se aprecian los diagnósticos diferenciales de la Onicomicosis. Hay características clínicas que pueden ayudar a realizar el diagnóstico diferencial, por ejemplo, las onicomicosis de etiología Candidiásica se acompañan generalmente de perionixis, a diferencia de las causadas por Dermatofitos. Por otra parte, la etiología fúngica es menos probable si se encuentran afectados todos los dedos de los pies o de las manos⁹.

El examen micológico directo (50 a 60% de sensibilidad) y el cultivo de hongos (20 a 70% de sensibilidad), constituyen la principal herramienta para el diagnóstico de la Onicomicosis, siendo este último, el único capaz de encontrar la causa micótica específica de la onixis¹⁰.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la Onicomicosis

Psoriasis
Liquen Plano
Onicodistrofia traumática
Síndrome de la uña amarilla
Dermatitis de contacto
Tumores del lecho ungueal
Onixis bacterianas
Onicolisis idiopática

Estos exámenes son indispensables antes de iniciar cualquier terapia antimicótica¹⁻⁵. Sin embargo, si la sospecha es alta y no se cuenta con el recurso, o si el examen es negativo, igual se podría hacer una prueba terapéutica.

TRATAMIENTO

La Onicomicosis no debe ser considerada sólo un problema cosmético, es un motivo de consulta frecuente, que puede causar ausentismo laboral y deteriorar la calidad de vida¹¹. Puede además deteriorar en forma indirecta la circulación periférica empeorando condiciones como la insuficiencia venosa o el pie diabético. Por último, la infección micótica de la uña puede extenderse tanto a otras zonas del cuerpo, como transmitirse a otras personas¹².

Existen tratamientos sistémicos y tópicos para erradicar esta enfermedad, siendo el objetivo de éstos, la mejoría clínica y la erradicación del agente micótico identificado previo al inicio de la terapia. Aunque invariablemente, en la mayoría de los ensayos clínicos realizados, la erradicación micológica es un 30% superior a la mejoría clínica, siendo esta última, a menudo, menor al 50%¹².

La terapia sistémica esta indicada en la mayoría de los casos, ya que es la más exitosa. Los antimicóticos tópicos tienen indicaciones específicas¹².

Terapia sistémica

Históricamente, el tratamiento sistémico realizado con Griseofulvina o Ketocanazol ha sido desplazado por varias razones: tratamiento muy prolongados, pequeño espectro antimicótico y elevado número de recaídas en el caso del primero y el riesgo de hepatotoxicidad en el segundo¹³.

Los antifúngicos Triazólicos y Alilaminas han reemplazado a Griseofulvina y

Tabla 2. Dosis y efectos adversos de los principales fármacos para el tratamiento sistémico de la onicomicosis

Terbinafina Dosis	Itraconazol Dosis	Fluconazol Dosis	Griseofulvina Dosis
250 mg/día por 8 semanas para infección de las uñas de las manos y 12 semanas para uñas de los pies ¹⁷ . Niños: 62,5 kg/día (< 20 kg) y 125 kg/día (20 - 40 kg)	Pauta continua: 200 mg/día por 6 ó 12 semanas, para micosis de las uñas de manos o pies respectivamente. Pauta pulsátil: 200 mg dos veces al día, durante una semana al mes, durante 2 meses para Onicomicosis de manos y 3 para onixis de los pies ¹⁷ .	Una dosis semanal de 150 a 450 mg durante 3 meses en onicomicosis de manos y 6 meses para onicomicosis de pies ^{25,26} .	15 mg/kg/día en niños y en adultos 500 mg a 1000 mg/día. Su duración depende del crecimiento de las uñas (habitualmente entre 6 a 12 meses en adultos)
Efectos adversos	Efectos adversos	Efectos adversos	Efectos adversos
<ul style="list-style-type: none"> Cefalea, erupciones cutáneas y molestias digestivas. Se resuelven con la suspensión del fármaco²⁰. Complicaciones poco frecuentes: hepatitis colestásica, Discrasias sanguíneas y Síndrome de Steven Johnson 	Cefalea, erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales en un 7% de los pacientes. La hepatotoxicidad es rara ²³ .	Náuseas, cefalea, prurito y alteración de enzimas hepáticas en alrededor de un 5% de los pacientes ¹⁷ .	Cefalea, urticaria, eritema y fotosensibilidad.

Ketoconazol en el tratamiento de la onicomicosis, ya que ofrecen tratamientos más acortados, mayores tasas de curación y menores tasas de recaída que sus predecesores¹⁴. De estas drogas, Terbinafina e Itraconazol son las más usadas y estudiadas en ensayos clínicos, introduciéndose además Fluconazol en el último tiempo.

Estas tres comparten características que aumentan su efectividad, como una rápida penetración en el lecho y lámina ungueal¹⁵, persistencia en la uña durante meses luego de suspendido el tratamiento¹⁶ y un bajo perfil de efectos adversos.

Griseofulvina

Es un antimicótico de acción fungistática, con espectro restringido a hongos Dermatofitos, de uso frecuente en Atención Primaria, pero con tasas menores de efectividad y con mayor índice de recurrencias que Itraconazol o Terbinafina¹⁷⁻¹⁹. Los efectos adversos más

frecuentes son cefalea, urticaria, eritema y fotosensibilidad. Acelera el metabolismo de otros fármacos disminuyendo su biodisponibilidad, entre éstos destacan anticoagulantes orales y Fenobarbital. Está contraindicado en pacientes con daño hepático.

La dosis habitual es de 15 mg/kg/día en niños y en adultos 500 mg a 1.000 mg/día, vía oral; su duración depende del crecimiento de las uñas (habitualmente entre 6 a 12 meses en adultos), requiere además control mensual de la función hepática y con hemograma VHS^{1,2,17-19}. También se dispone de la Griseofulvina ultramicronizada, la cual tiene mayor biodisponibilidad y la dosis indicada es de 7 mg/kg/día (Tabla 3).

Terbinafina

Es una Alilamina que tiene un efecto fungioestático y fungicida, es activo contra Dermatofitos, siendo notablemente menos efectivo contra Levaduras y otros hongos no Dermatofitos¹⁻³. La dosifi-

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de Griseofulvina

Ciclosporina
Warfarina
Acenocumarol
Barbitúricos
Anticonceptivos orales

Tabla 4. Interacciones medicamentosas de Terbinafina

Cimetidina
Ciclosporina
Rinfampicina
Isoniazida
Warfarina
Barbitúricos
Carbamazepina
Fenitoína

cación y efectos adversos se muestran en la Tabla 2. Se ha demostrado con esta dosis tasas de curación en micosis de los ortijos de entre 71 a 82% micológicamente y de entre 60 a un 70% en forma clínica^{18,19}.

Dado su metabolismo hepático, es necesario considerar las múltiples interacciones medicamentosas que se pueden presentar (Tabla 4). Se recomienda contar con enzimas hepáticas y recuento sanguíneo previo al inicio de la terapia y cada cuatro a seis semanas de tratamiento. El medicamento debe ser retirado si los niveles de transaminasas se elevaran dos o más veces lo normal²¹.

Itraconazol

Es un Triazol de amplio espectro, activo contra Dermatofitos, Levaduras y hongos no Dermatofitos. Su farmacocinética permite su uso en pautas pulsátiles mensuales, manteniendo su efectividad y disminuyendo sus efectos indeseables y costos²². La terapia continua o intermitente ha demostrado tener similar efectividad en varios ensayos clínicos, con tasas de curación micológica de entre 45 a 70% y clínicas de entre 35 a 80%¹⁷. La dosificación y efectos adversos se muestran en la Tabla 2.

Dado su metabolismo hepático, múltiples interacciones medicamentosas pueden ocurrir, como se aprecia en la Tabla 5. Esta contraindicado su uso junto con Quinidina, inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, entre los más importantes.

Al igual que con Terbinafina, se recomienda el control de enzimas hepáticas al inicio del tratamiento y cada 4 a 6 semanas²⁴.

Fluconazol

Es un antifúngico Triazólico, activo contra la mayoría de los Dermatofitos, Levaduras y otros hongos no Dermatofitos. Tiene también interacciones

medicamentosas importantes (Tabla 6). Si bien son pocos los Ensayos clínicos realizados para probar su efectividad, ésta es promisoría, aun cuando no se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la onicomycosis. Las dosis y efectos adversos se muestran en la Tabla 2.

¿Cuál es la evidencia?

En onicomycosis por Dermatofitos, el antifúngico de elección es Terbinafina, existen varios ensayos clínicos que demuestran la mayor tasa de curación con el esquema de Terbinafina, comparado con Itraconazol continuo²⁷⁻²⁹. Así también Terbinafina sería superior al esquema intermitente de Itraconazol³⁰. Además, los pacientes tratados con Terbinafina presentan a largo plazo mayores

Tabla 5. Interacciones medicamentosas de Itraconazol

Cisaprida
Ciclosporina
Digoxina
Antagonistas H ₂
Hipoglicemiantes orales
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamazepina
Rinfampicina
Isoniazida
Warfarina
Astemizol
Terfenidina
Teofilina
*Inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa
*Quinidina

*El uso de Itraconazol junto a Inhibidores de la HMG-CoA está contraindicados, dado un aumento en el riesgo de Rabdomiolisis. Junto a Quinidina no se debe utilizar dado el aumento en el riesgo de arritmias ventriculares.

Tabla 6. Interacciones medicamentosas de Fluconazol

Astemizol
Ciclosporina
Rinfampicina
Isoniazida
Cumarínicos
Fenitoína
Cimetidina
Benzodiazepinas
Teofilina
Quinidina
Inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa

tasas de curación micológica y menos recaídas que los tratados con Itraconazol³¹. La superioridad de Terbinafina ha sido demostrada también en una revisión sistemática sobre tratamiento oral para Onicomycosis del pie³². Por último en estudios de costo-efectividad, Terbinafina a demostrado ser más costo-efectivo que Fluconazol³³ e Itraconazol, tanto en pauta continua¹⁷ como intermitente³⁴.

Cuando los agentes causales son Levaduras u hongos no Dermatofitos, el tratamiento de elección es menos claro, sin embargo Itraconazol, dado su amplio espectro, sería más activo contra este tipo de patógenos¹⁷.

Terapia local

Sólo se reserva este tipo de terapia en casos de Onicomycosis blanca superficial con menos del 50% de compromiso de la lámina, en etapas tempranas de la subungueal distal y lateral o cuando la terapia sistémica esta contraindicada¹².

Mencionaremos dos que son las más

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

utilizadas, Amorolfina y Ciclopiroxolamina en laca, ambas con acción contra Dermatofitos, Levaduras y otros hongos no Dermatofitos³⁵.

Varios ensayos clínicos demuestran la efectividad de Amorolfina 5% aplicada una o dos veces a la semana durante 6 meses para manos y 12 meses para pies, en el tratamiento de Onicomicosis leves a moderadas. Ciclopiroxolamina al 8% aplicada diariamente por 48 semanas también es útil en este tipo de Onicomicosis³⁶.

Terapia combinada

El uso de un antifúngico vía oral y otro en forma tópica ha demostrado mejores resultados que el uso de cada uno en forma independiente en Onicomicosis severas³⁶. Actualmente se recomienda utilizar Amorolfina 5% en laca una vez a la semana por 15 meses en combinación con Terbinafina 250 mg/día por 12 semanas, como la forma más efectiva de tratamiento para Onicomicosis Dermatofíticas severas. En caso de micosis severas causadas por hongos no Dermatofitos, la recomendación es Amorolfina 5% aplicada una vez a la semana por 24 meses en combinación con Itraconazol 200 mg diarios durante 12 semanas³⁶.

Recomendaciones a los pacientes

Se debe recomendar a los pacientes cambios en el estilo de vida que incluyan el uso de calcetines de algodón, uso de sandalias de baño en caso de usar duchas o baños públicos, lavado diario de pies con agua y jabón, uso de material personal para pedicura o manicura, utilización de calzado con buena ventilación y mantener los pies secos durante el día^{17,36}.

CONCLUSIÓN

La onicomicosis es un problema frecuente. Su diagnóstico requiere la visua-

lización directa del hongo (examen micológico directo) y la confirmación del agente causal mediante el cultivo de Hongos. La elección del fármaco a utilizar dependerá del hongo involucrado, las características de la(s) uña(s) afectadas, las preferencias del paciente, los costos, la potencial toxicidad de los medicamentos y las posibles interacciones medicamentosas. Recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida deben indicarse junto a cualquier terapia farmacológica.

La droga de elección en onicomicosis por Dermatofitos es la Terbinafina, dejando como segunda alternativa el uso de Itraconazol, ya sea en régimen continuo o intermitente. En el caso de Onixis no Dermatofíticas, la recomendación no es tan clara, sin embargo Itraconazol, por su amplia cobertura, sería la elección.

Griseofulvina es menos efectivo y tiene una mayor tasa de recaídas que los fármacos mencionados previamente, requiriendo además tratamientos más prolongados y con un control de laboratorio estricto, razones por lo que este fármaco se elige en caso de no tener acceso a los otros.

Previo a iniciar cualquier tratamiento sistémico, se recomienda solicitar un recuento sanguíneo completo (sí se utilizará Terbinafina) y enzimas hepáticas al inicio y cada 4 a 6 semanas de terapia. En caso de falla a tratamiento o recaídas, recomendamos derivación a un especialista, para considerar otras modalidades de tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.- MIDGLEY G, MOORE M. Onychomycosis. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 113-7.
- 2.- ELEWSKI B. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. Clin Microbiol Rev 1998; 11 (3): 415-29.
- 3.- HAZEN K. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (4): 462-78.
- 4.- GREER D. Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. Int J Dermatol 1995; 34: 521-4.
- 5.- SAIS G, JUCGLA A, PEYRI J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. Br J Dermatol 1995; 132: 758-61.
- 6.- ROBERTS D. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. Br J Dermatol 1992; 126 (39): 23-7.
- 7.- GUPTA A, SIBBALD G, LYNDE C. Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 395-402.
- 8.- SIGURGEIRSSON B, STEINGRIMSSON O. Risk factors associated with onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (1): 48-51.
- 9.- ELEWSKI B. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 415-29.
- 10.- ELEWSKI B. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. J Acad Dermatol 1996; 35 (3): 6-9.
- 11.- DRAKE L, SHER R, SMITH E B et al. Effect of onychomycosis on quality of life. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 702-4.
- 12.- ROBERTS D, TAYLOR W, BOYLE J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 148 (3): 402-10.
- 13.- LESHNER J. Recent developments in antifungal therapy. Dermatol Clin 1996; 14(1):163-9
- 14.- REZABEK G, FRIEDMAN A. Superficial fungal infections of the skin. Diagnosis and current treatment recommendations. Drugs 1992; 43: 674-82.
- 15.- HAY R. Onychomycosis. Agents of choice. Dermatol Clin 1993; 11 (1): 161-9.
- 16.- ELEWSKI B, HAY R. Update on the management of onychomycosis: highlights of the Third Annual International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy. Clin Infect Dis 1996; 23: 305-13.

- 17.- RODGERS P, BASSLER M. Treating onychomycosis. *Am Fam Physician* 2001; 63 (4): 663-72, 677-8.
- 18.- HOFMANN H, BRAUTIGAM M, WEIDINGER G et al. Treatment of toenail onychomycosis. A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. LAGOS II Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 919-22.
- 19.- FAERGEMANN J, ANDERSON C, HERSLE K et al. Double-blind, parallel-group comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (5 Pt 1): 750-3.
- 20.- ROBERTS D. Oral terbinafine (Lamisil) in the treatment of fungal infections of the skin and nails. *Dermatology* 1997; 194 (suppl 1): 37-9.
- 21.- DEL ROSSO J, GUPTA A. Oral anti-fungal agents: recognition and management of adverse reactions. *Today's Ther Trends* 1997; 15 (2): 75-84.
- 22.- CLAYTON Y. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses. *Br J Dermatol* 1994; 30 (43): 1317-28.
- 23.- GUPTA A, DE DONCKER P, SCHER R et al. Itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 303-8.
- 24.- SCHER R. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (6 pt 2): S21-6.
- 25.- DRAKE L, BABEL D, STEWART D. Once weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungueal onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 87-94.
- 26.- GUPTA A, SCHER R, RICH P. Fluconazole for the treatment of onychomycosis: an update. *Int J Dermatol* 1998; 37: 815-20.
- 27.- BRAUTIGAM M, NOLTING S, SCHOPF R E et al. German randomized double-blind multicentre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br Med J* 1995; 311: 919-22.
- 28.- DE BACKER M, DE KEYSER P, DE VROEY C et al. 12 week treatment for dermatophyte toenail onychomycosis: terbinafine 250 mg vs itraconazole 200 mg per day: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1996; 134 (Suppl 46): 16-7.
- 29.- ARENAS R, DOMÍNGUEZ-CHERIT J, FERNANDEZ L. Open randomised comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 138-43.
- 30.- EVANS E, SIGURGEIRSSON B, BILLSTEIN S. European multicentre study of continuous terbinafine vs intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Br Med J* 1999; 318: 1031-5.
- 31.- SIGURGEIRSSON B, OLAFSSON J, STEINSSON J et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 353-7.
- 32.- CRAWFORD F, YOUNG P, GODFREY C et al. Oral treatments for toenail onychomycosis. A systematic review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 811-6.
- 33.- SALO H, PEKURINEN M. Cost effectiveness of oral terbinafine (Lamisil) compared with oral fluconazole (Diflucan) in the treatment of patients with toenail onychomycosis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (5): 319-24.
- 34.- JANSEN R, REDEKOP W, RUTTEN F. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: an analysis of based on results from the L.I.ON. study. Lamisil versus Itraconazole in Onychomycosis. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19 (4): 401-10.
- 35.- NIEWERT M, KORTING H. Management of onychomycosis. *Drugs* 1999; 58: 283-96.
- 36.- Recommendations for the management of onychomycosis in adults. University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program - Academic Institution. 2003 May. (http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4367&nbr=3289&string=onychomycosis). (Consultado el 1 de Julio 2004).