

Onicomicosis. Evaluación de la utilidad del curetaje quirúrgico en el tratamiento combinado (oral y tópico)

Onychomycosis. Evaluation of the combined surgical, oral and topical treatments

JOSEFINA CARBAJOSA MARTÍNEZ*

ROBERTO ARENAS**

*Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas "Salvador Zubirán", Departamento de Dermatología. Vasco de Quiroga # 15, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan. CP 14000, México D. F.

**Jefe de la Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

RESUMEN

ANTecedentes: Las onicomicosis son una causa frecuente de consulta dermatológica. Se ha sugerido que el tratamiento convencional oral y tópico puede mejorar si se efectúa un tratamiento quirúrgico por medio de curetaje.

Objetivos: Valorar la utilidad del tratamiento quirúrgico con curetaje aunado a la terapia combinada tópica y oral.

Metodología: Estudio abierto y observacional del tratamiento de onicomicosis en una clínica privada de 1994 a 2001. En todos los pacientes se realiza estudio micológico y se forman dos grupos: uno con examen directo negativo y otro con la prueba positiva. El segundo grupo recibió algún tratamiento convencional (tópico, oral o combinado) y el otro triple tratamiento (oral, tópico y quirúrgico por medio de curetaje). Los pacientes fueron valorados a los 2, 4, 6 y 12 meses y hubo un seguimiento posterior a los 2 y 3 años. Se consideraron como curaciones, fallas o recaídas únicamente desde el punto de vista clínico.

Resultados: Se incluyen 99 pacientes con impresión clínica de onicomicosis, de éstos, 51 tuvieron un examen directo positivo y 37 recibieron el esquema triple. El agente causal más frecuente (73%) fue *T. RUBRUM*, seguido por *CANDIDA* SP (8%); dos casos por *T. MENTAGROPHYTES* y uno por *FUSARIUM* SP; y además, en dos de los casos de *T. RUBRUM* también se aisló *CANDIDA* SP y *FUSARIUM* SP, respectivamente.

En el grupo de triple tratamiento hubo un índice de curación de 71%, en el de tratamiento convencional de 36% ($P=0.1$) y en el grupo con distrofia ungueal y KOH negativo de 20.8% ($P=0.000$).

Conclusiones: Se propone el tratamiento quirúrgico como coadyuvante en el manejo de la onicomicosis como una medida efectiva para obtener tasas más altas de curación.

Palabras clave: ONICOMICOSIS, TRATAMIENTO ORAL, CIRUGÍA.

ABSTRACT

BACKGROUND: ONYCHOMYCOSES IS A FREQUENT DERMATOLOGICAL DISEASE. THE USUAL ORAL AND TOPICAL TREATMENT CAN BE IMPROVED BY A SURGICAL CURETTAGE.

OBJECTIVE: TO EVALUATE THE ORAL AND TOPICAL TREATMENT PLUS SURGICAL MANAGEMENT IN ONYCHOMYCOSES.

MATERIAL AND METHODS: WE REPORT AN OPEN AND OBSERVATIONAL STUDY IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSES FROM 1994 TO 2001. IN ALL PATIENTS A MYCOLOGICAL STUDY WAS PERFORMED AND THE CASES WERE DIVIDED IN TWO GROUPS, ONE WITH NEGATIVE AND THE OTHER ONE WITH A POSITIVE KOH EXAM. THIS LAST GROUP RECEIVED EITHER THE CONVENTIONAL TREATMENT (TOPICAL, ORAL OR BOTH) OR THE TRIPLE TREATMENT (ORAL, TOPICAL AND SURGICAL CURETTAGE). PATIENTS WERE EVALUATED AT 2, 4, 6, 12 MONTHS, AND A FOLLOW UP DURING 2 TO 3 YEARS. WE CONSIDER CURES, FAILURES OR RECURRENTS JUST FROM THE CLINICAL ASPECT.

RESULTS: 99 PATIENTS WITH THE CLINICAL DIAGNOSIS OF ONYCHOMYCOSIS, 51 OF THEM HAD A POSITIVE KOH AND 37 RECEIVED THE TRIPLE TREATMENT. THE MOST FREQUENT CAUSAL AGENTS WERE *T. RUBRUM* (73%) AND *CANDIDA* SP (8%). *T. MENTAGROPHYTES* WAS ISOLATED IN 2 CASES AND *FUSARIUM* SP IN ONE.

THE GROUP WITH THE TRIPLE TREATMENT HAD A CURE RATE OF 71%, AND THOSE WITH THE CONVENTIONAL TREATMENT 36% ($P=0.1$). THE GROUP WITH UNGUEAL DYSTROPHY AND NEGATIVE KOH HAD A CURE RATE OF 20.8% ($P=0.000$).

CONCLUSIONS: SURGICAL TREATMENT IS PROPOSED AS AN ADYUVANT IN ONYCHOMYCOSIS. IT IS AN EFFECTIVE PROCEDURE TO OBTAIN HIGHER RATES OF SUCCESS.

KEYWORDS: ONYCHOMYCOSIS, ORAL TREATMENT, SURGICAL TREATMENT.

Introducción

Las onicomicosis son infecciones del aparato ungueal ocasionadas por hongos dermatofitos, levaduras y mohos.^{1,2,3} Las onicomicosis son uno de los motivos de consulta dermatológica más frecuentes. La prevalencia mundial varía de 2.7% en el Reino Unido a 10% en los Estados Unidos.^{1,2,4-7} En México, las dermatofitosis ocupan 5% de la consulta dermatológica y las onicomicosis por estos agentes son las más comunes.⁸

Las uñas de los pies se afectan en 80% de los casos y *Trichophyton rubrum* es el agente más frecuente (87% de los casos en México), seguido por *Trichophyton mentagrophytes*.^{1,9,10} Aunque en 50% de los casos de distrofia ungueal el origen es fúngico, no siempre es posible identificarlo con certeza.^{1,9,11,12} El diagnóstico auxiliado por métodos de laboratorio consiste en el examen directo de los elementos fúngicos de la muestra de la uña y del cultivo para identificar a la especie en cuestión.^{3,11,13,14}

El objetivo principal del tratamiento es la erradicación del organismo, demostrado por microscopía (examen directo con KOH) y cultivo. El éxito de la erradicación no siempre devuelve a la uña su aspecto normal, ya que pudo haber tenido una distrofia previa a la infección o quedar con cambios residuales. La mayoría de los ensayos clínicos en onicomicosis enfatizan el éxito del tratamiento por medio del reporte de índices de cura micológica,^{1,15} mientras que el interés primordial del paciente se basa en la mejoría de la apariencia clínica de la uña, más que en la erradicación del causante del problema.^{1,16}

El éxito del tratamiento depende de varios factores: la certeza del diagnóstico, la identificación del agente, la elección del tratamiento efectivo contra dicho agente, susceptibilidad del paciente, factores como la edad y la coexistencia de enfermedad vascular, apego al tratamiento, presencia de esporas fúngicas en los bordes laterales de la uña, tipo y extensión de la onicomicosis, consideraciones farmacológi-

cas de los medicamentos y la educación de los pacientes para el tratamiento oportuno en caso de recaídas y su prevención subsecuente (cuadro 1).^{12,14,16-20}

El tratamiento sistémico se ha considerado el más efectivo.^{1,11} Los tratamientos orales más frecuentes en onicomicosis por dermatofitos incluyen la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol, existen múltiples estudios que valoran su eficacia e inclusive hay metaanálisis que tratan de compararlos.²¹⁻²³ Uno de los estudios más grandes es el LION, el cual, al igual que otros, favorece el uso de terbinafina vs. itraconazol con cura micológica de 78% con terbinafina por cuatro meses, comparado con 24% de cura con itraconazol por el mismo lapso.²⁴⁻²⁶

En un seguimiento a cinco años, terbinafina tuvo índices de curación del 46% a diferencia del itraconazol de únicamente 13%, por lo que a pesar de cualquier tratamiento oral se esperan altos índices de recaídas (21% vs 48% respectivamente).^{16, 25}

CUADRO 1

Factores de mal pronóstico

- Hiperqueratosis subungueal > 2 mm
>50% de la uña afectada
- Enfermedad lateral de la uña
- Involucramiento de la matriz (onicomicosis distrófica total)
- Dermatoftoma
- Infección mixta
- Paciente inmunocomprometido
- Organismos resistentes
- Pacientes ancianos
- Pacientes diabéticos
- Alteración en la circulación periférica

Debido a los altos índices de fallas en el tratamiento y de recaídas (20 a 30% esperados),^{13,16} se ha recomendado el tratamiento combinado: oral y tópico.^{16,27-33} Un estudio aleatorizado en 147 pacientes tratados con monoterapia con terbinafina o ésta combinada con amorolfina mostró índices de curación de 72.3% en el tratamiento combinado a diferencia del 37.5% en la monoterapia.^{29,32} Inclusive en estudios farmacoeconómicos se ha demostrado que el tratamiento combinado, amorolfina con terbinafina o itraconazol, disminuye los costos comparado con el tratamiento oral aislado.^{29,34-35} El tratamiento combinado puede ser administrado de manera secuencial o paralela.²⁷

La terapia triple incluye un tratamiento quirúrgico (curetaje) o la debridación junto con el tratamiento sistémico y tópico de preferencia con una laca.^{14,16,18,36-41} Algunos autores, sobre todo en podología, han llegado a recomendar la ablución total de la uña, sin embargo, esta práctica no es recomendable por la probabilidad de daño permanente a la matriz ungueal y a la de dejar como consecuencia una dislocación dorsal de la lamina ungueal u onicocriptosis.¹⁶

En ocasiones al tratamiento tópico y la debridación se les ha considerado como medidas secundarias indicadas cuando se presentan algunos factores como: uña engrosada, onicomicosis lateral, dermatofitoma y onicolisis severa.¹⁸

Se propone que el tratamiento combinado actúa de manera sinérgica, ya que el antifúngico sistémico alcanza la infección a través del lecho ungueal y el tratamiento tópico a través de la superficie de la uña.^{13,42} Esta sinergia del tratamiento combinado, tópico y sistémico, se ha demostrado *in vitro*.⁴² En cuanto al tratamiento quirúrgico por medio del curetaje, sería al disminuir la carga fúngica en la uña y la eliminación de un foco de infección.

Justificación

La onicomicosis es un padecimiento frecuente que afecta de 2 a 10% de la población general, sin embargo, en algunos grupos esta prevalencia aumenta hasta alrededor de 30%, como en el caso de los diabéticos, pacientes con enfermedad vascular periférica y otros grupos inmunocomprometidos.^{9,43,44} A pesar de que se trata de una condición que no es mortal, tiene un impacto importante en la calidad de vida: desde problemas psicosociales, como la vergüenza, hasta problemas físicos como dolor y la dificultad de encontrar un calzado cómodo,¹⁶ además de que es una fuente de contagio o de potencial diseminación en el mismo organismo.

En general los tratamientos convencionales en onicomicosis son tardados, costosos y con probabilidades de

recaídas, por lo que el tratamiento triple podría disminuir las recaídas, con tasas más elevadas de curación y, al mismo tiempo, evitar un aumento significativo en los costos.

Hipótesis

El tratamiento más agresivo en el que se incluye la cirugía con curetaje con el fin de disminuir la carga de elementos fúngicos, aunado a lo ya propuesto con terapia combinada tanto tópica como oral, mejorarán los índices de curación en onicomicosis.

Objetivos

Determinar la eficacia del tratamiento triple en la curación clínica de onicomicosis.

Material y métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que se llevó a cabo entre 1994 y 2001 en el que se incluyeron pacientes con impresión clínica de onicomicosis.

A todos los enfermos se les realizó examen directo y cultivo de las muestra de las uñas al ingreso al estudio. De acuerdo con el resultado del examen directo, se dividieron en dos grupos: el primero con examen directo negativo y el segundo grupo con la prueba positiva. Los del segundo grupo fueron aleatorizados para recibir algún tratamiento convencional (tópico u oral o combinados) y otro para recibir el tratamiento triple (oral, tópico y quirúrgico por medio de curetaje).

Los pacientes fueron valorados a los 2, 4, 6 y 12 meses y se les dio seguimiento a los 2 y 3 años. Se consideraron como curaciones, fallas o recaídas únicamente, desde el punto de vista clínico.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central, prueba de χ^2 y curvas de supervivencia de Keplein Meier con prueba de *log rank*, considerando como significativo $P < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron un total de 99 pacientes con impresión clínica de onicomicosis. Cincuenta y un pacientes tuvieron un examen directo positivo, de éstos, 37 fueron aleatorizados a recibir esquema triple.

Las características demográficas de los grupos se describen en el cuadro 2 y las de las onicomicosis se describen en el cuadro 3.

CUADRO 2

Características demográficas

	Grupo 1*	Grupo 2-A**	Grupo 2-B***
n	48	37	14
Edad promedio (rango)	41 (11-78)	39 (15-69)	42 (16-70)
Género femenino n (%)	31 (64)	19 (51)	5 (39)

* Grupo 1: distrofia ungueal con koh negativo.

** Grupo 2-A koh positivo con triple tratamiento (oral, tópico y curetaje).

*** Grupo 2-B koh positivo con tratamiento convencional (sin curetaje).

CUADRO 3

Características de las onicomicosis

	Grupo 1	Grupo 2-A	Grupo 2-B
Uñas de pies	32%	94%	92%
Uñas de manos	60%	6%	8%
Uñas de pies y manos	8%		
Tiempo de evolución			
Menos de un año	27%	11%	23%
Patología sistémica	19%	27%	14%
Ningún tratamiento previo	38%	24%	54%

El agente causal más frecuente fue *T. rubrum* (73%), seguido por *Candida* sp (8%), dos casos por *T. mentagrophytes*, uno por *Fusarium* sp y, finalmente, dos casos en que además de *T. rubrum* se aisló *Candida* sp y *Fusarium* sp, respectivamente.

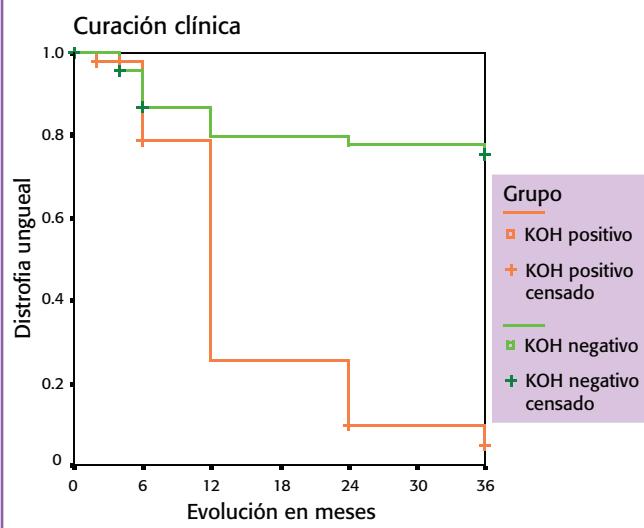
En el grupo de tratamiento triple hubo un índice de curación de 71%, en el de tratamiento convencional de 36% ($P=0.1$) y en el grupo con distrofia ungueal y KOH negativo de 20.8% ($P=0.000$). El tiempo promedio de curación en cada grupo fue de: 14 ± 7 , 8 ± 5 y 14 ± 8 meses, respectivamente. Por medio de curvas de supervivencia y prueba de *log rank* existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos KOH positivos comparados con los KOH negativos (gráfica 1), sin embargo, no existe diferencia en la respuesta entre los grupos KOH+ (triple esquema vs. tratamiento convencional) (gráfica 2).

Discusión

A pesar de los nuevos antifúngicos mucho más efectivos que la tradicional griseofulvina, se siguen observando porcentajes muy elevados de fallas en el tratamiento. Los factores relacionados con estas fallas parecen que son múltiples y es

GRÁFICA 1

Tiempos de curación entre los grupos KOH+ y el grupo KOH-



muy probable que en un mismo paciente se presenten varios de ellos a la vez.

Un factor que se considera de mal pronóstico es el grosor de la uña, así que llevar a cabo un curetaje quirúrgico disminuye de manera mecánica este grosor y promueve o facilita la penetración del medicamento, tanto el sistémico como el tópico.¹⁶

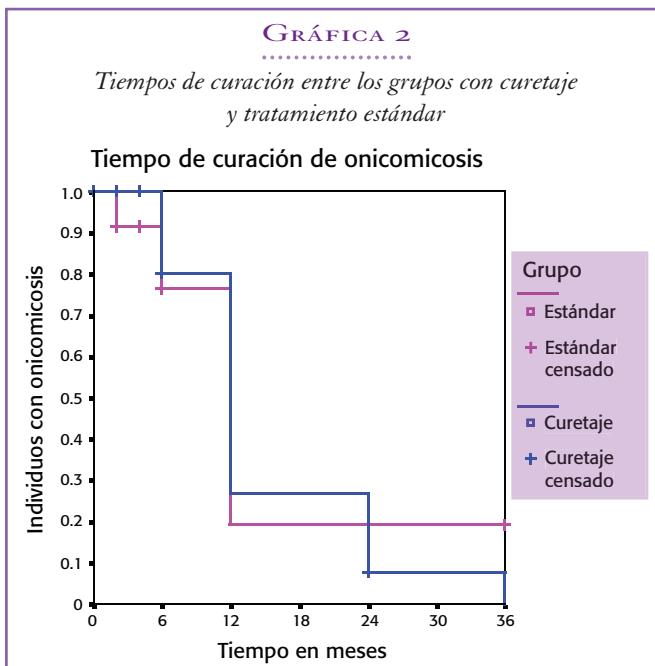
Desde el punto de vista clínico, la combinación de los tratamientos tópico y sistémico ha demostrado *in vitro* un efecto sinérgico y una efectividad mayor que la monoterapia.

La terapia triple que incluye un tratamiento quirúrgico se considera el tratamiento del futuro, ya que se aprovecha el efecto sinérgico previamente mencionado con una mayor actividad de ambos medicamentos. Esta mayor efectividad se demostró en el presente estudio con una diferencia estadísticamente significativa.

La combinación de dos o más medidas terapéuticas en onicomicosis puede resultar en un aumento en la eficacia, una disminución en el tiempo de respuesta y una mejor tolerancia por parte del paciente.¹⁶

Es importante recalcar que el tratamiento quirúrgico en sí no aumenta los costos, pero sí la eficacia de los antifúngicos y a pesar de que en nuestro estudio no se demostró, inclusive podría disminuir los tiempos de tratamiento y además tener beneficios desde el punto de vista fármaco-económico.

Surge la pregunta de si el tratamiento combinado estaría indicado en todo tipo de onicomicosis o únicamente,



como proponen algunos autores, en casos de onicolisis, involucro lateral, en caso de distrofia extensa o ante dermatofitoma. Consideramos que debido a que no están bien identificados los factores pronósticos en todos los pacientes, la terapia triple se debería recomendar en todos los pacientes, si este tipo de tratamiento está disponible y es posible que lo realicen manos expertas.

El manejo quirúrgico de la onicomicosis es un tratamiento coadyuvante innovador del cual existen muy pocos estudios, especialmente en nuestro medio. Los resultados de este trabajo muestran que se debe considerar una opción viable para mejorar las tasas de curación en onicomicosis, sobre todo en aquellos casos renuentes al tratamiento convencional.

Conclusiones

El tratamiento quirúrgico como coadyuvante en el manejo de la onicomicosis es una medida efectiva para obtener tasas más altas de curación.

REFERENCIAS

1. Roberts, DT, Taylor WD, Boyle J, "Guidelines for treatment of onychomycosis", *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
2. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE, "Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002", *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5): 748-752.
3. Mahoney JM, Bennet J, Olsen B, "The diagnosis of onychomycosis", *Dermatol Clin* 2003; 21(3): 463-467.
4. Roberts DT, "Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey", *Br J Dermatol* 1992; 126 (suppl): 23-27.
5. Heikkila H, Stubb S, "The prevalence of onychomycosis in Finland", *Br J Dermatol* 1995; 133: 699-703.
6. Sais G, Jugla A, Peyri J, "Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross sectional study", *Br J Dermatol* 1995; 132: 758-761.
7. Gupta A, Jain H, Lynde C, MacDonald P, Cooper E, Summerbell R, "Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physician's offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients", *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 244-248.
8. Arenas R, "Dermatophytoses in Mexico", *Rev Iberoam Micol* 2002; 19(2): 63-67.
9. Faergemann J, Baran R, "Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis", *Br J Dermatol* 2003; 148(suppl 65): 1-4.
10. Arenas R, "Onychomycosis. Clinic-epidemiological mycological and therapeutic aspects", *Gac Med Mex* 1990; 126(2): 84-89.
11. Rodgers P, Bassler M, "Treating onychomycosis", *Am Fam Physician* 2001; 63(4): 663-672, 677-678.
12. Feuillade de Chauvin M, Lacroix C, "Differential diagnosis of onychomycosis", *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130(12 Pt 2): 1248-1253.
13. Evans EG, "The rationale for combination therapy", *Br J Dermatol* 2001; 145(suppl 60): 9-13.
14. Scher RK, Baran R, "Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence", *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl 65): 5-9.
15. Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, Evans EG, "Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents", *Br J Dermatol* 2002; 147(6): 1241-1243.
16. Hay RJ, "The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches", *Br J Dermatol* 2001; 145(suppl 60): 3-8.
17. Gupta AK, Ryder JD, "How to improve cure rates for the management of onychomycosis", *Dermatol Clin* 2003; 21(3): 499-505, vii.
18. Gupta AK, Baran R, Summerbell R, "Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence", *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(6): 579-586.
19. Fiallo P, Cardo PP, "Age as limiting factor of the efficacy of itraconazole for treatment of onychomycosis", *Mycoses* 2001; 44(5): 191-194.
20. Arrese JE, Pierard GE, "Treatment failures and relapses in onychomycosis: a stubborn clinical problem", *Dermatology* 2003; 207(3): 255-260.
21. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM, "Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis", *Br J Dermatol* 2004; 150(3): 537-544.
22. Evans EG, Sigurgeirsson B, "Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The Lion Study Group", *BMJ* 1999; 318: 1031-1035.
23. Arenas R, Domínguez-Cherit J, Fernández LM, "Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis", *Int J Dermatol* 1995; 34(2): 138-143.
24. Heikkila H, Stubb S, "Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole", *Br J Dermatol* 2002; 146(2): 250-253.
25. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG, "Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study", *Arch Dermatol* 2000; 138(3): 353-357.
26. Sigurgeirsson B, Billstein S, Rantanen T, Ruzicka T, Di Fonzo E, Vermeer BJ *et al.*, "LION Study: efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. Lamisil vs. Itraconazole in Onychomycosis", *Br J Dermatol* 1999; 141(suppl 56): 5-14.
27. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Baran R, "Combination therapy for onychomycosis", *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl 65): 15-18.

28. Lecha M, "Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain", *Br J Dermatol* 2001; 145(suppl 60): 21-26.
29. Baran R, "Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis", *Br J Dermatol* 2001; 145 (suppl 60): 15-19.
30. Polak A, "Combination of amorolfine with various antifungal drugs in dermatophytosis", *Mycoses* 1993; 36: 43-49.
31. Lauharanta J, Zaug M, Polak A et al., "Combination of amorolfine with griseofulvin: *in vitro* activity and clinical results in onychomycosis", *JAMA* 1993; 269(9): 23-27.
32. Baran R, Feuilhade M, Datry A et al., "A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region", *Br J Dermatol* 2000; 142: 1177-1183.
33. Arenas R, Fernández G, Domínguez L, "Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with and without a topical antifungal or keratolytic agent", *Int J Dermatol* 1991; 30: 586-589.
34. Lambert J, "Pharmaco-economic issues in onychomycosis", *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl 65): 19-22.
35. Lecha M, "Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; result of an open randomized trial in Spain", *Br J Dermatol* 2001; 145(suppl 60): 21-26.
36. Seebacher C, "Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management of onychomycosis", *Mycoses* 2003; 46(11-12): 506-510.
37. Del Rosso JQ, "Current Management of Onychomycosis and Dermatophytes", *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2(5): 438-445.
38. Baran R, Richert B, "The management of onychomycosis", *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130(12 Pt 2): 1260-1271.
39. Gupta AK, Daniel CR, "Onychomycosis: strategies to reduce failure and recurrence", *Cutis* 1998; 62(4): 189-191.
40. Cohen PR, Scher RK, "Topical and surgical treatment of onychomycosis", *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(3 Pt 2): S74-77.
41. Domínguez-Cherit J, Teixeira F, Arenas R, "Combined surgical and systemic treatment of onychomycosis", *Br J Dermatol* 1999; 140(4): 778-780.
42. Evans EG, "Drug synergies and the potential for combination therapy in onychomycosis", *Br J Dermatol* 2003; 149(suppl 65): 11-13.
43. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P et al., "Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subject: a multicenter survey", *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-671.
44. Gianni C, Cerri A, Capsoni F, Ongari AM, Rossini P, Crosti C, "Recurrent proximal white subungual onychomycosis associated with a defect of the polymorphonuclear chemotaxis", *Eur J Dermatol* 1999; 9: 390-392.