

Onicomycosis en niños. Estudio retrospectivo.

LIDIA GÓMEZ *, MINERVA PACHECO *, INGRID RIVERA *, ELSY CAVALLERA **

Resumen

Introducción: Onicomycosis es una infección crónica recurrente de las uñas que afecta a los adultos; cada vez hay más registros de aparición en niños, siendo los dermatofitos los agentes más frecuentes.

Objetivo: Determinar la frecuencia de onicomycosis en niños que acudieron al Instituto de Biomedicina entre el período 2000-2009.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo de 10 años de expedientes de 115 niños menores de 12 años con sospecha clínica de onicomycosis. Se analizaron edad, sexo, afectación de manos y/o pies, examen directo y cultivo micológico.

Resultados: Se identificaron 22 casos de onicomycosis, que representan el 19,13% del total de casos sospechosos. No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo (F: 45,45% y M: 54,55%). Las uñas de los pies se afectaron con mayor frecuencia (90,9%) que las de las manos o ambos (4,55% en ambos casos). El grupo etario más afectado fue la edad escolar (86,36%). El agente causal más frecuente fue *Tricophyton rubrum* (81,8%).

Conclusiones: Las tineas unguis son cada día más frecuentes en niños, al igual que en los adultos predomina en uña de los pies y el agente causal más frecuente es el *Tricophyton rubrum*. Es importante tomarla en cuenta como diagnóstico diferencial con otras patologías ungueales.

Palabras clave: *onicomycosis, niños, dermatofitos.*

Onychomycosis in Children. Retrospective Study

Abstract

Introduction: Onychomycosis is a chronic, recurrent infection of nails that affects adults. Nevertheless, there is an increasing number of papers which show its occurrence in children, with dermatophytes being the most frequent agents. **Objective:** Determine the frequency of onychomycosis in children who attended the Instituto de Biomedicina during the 2000-2009 period. **Materials and Methods:** Retrospective study of medical case histories of 115 children under 12 years old with a clinical suspicion of onychomycosis. The following variables were analyzed: age, sex, location of lesions (hands or feet), direct examination, and mycological culture. **Results:** Twenty-two onychomycosis were identified, representing 19.13% of the total of suspicious cases. There were no significant differences regarding sex (F: 45.45%, M: 54.55%). Toenails were affected more frequently (90.9%) than hand nails or both (4.55% for both cases). The most affected age group was school age (86.36%). The most frequent causative agent was *Trichophyton rubrum* (81.8%). **Conclusions:** *Tinea unguis* are becoming more common in children, as well as the adult population predominates in claw feet and the most common causative agent is *Trichophyton rubrum*. This is why it is important to note the differential diagnosis of onychomycosis as other nails conditions.

Key words: *Onychomycosis, children, dermatophytes*

*Residente del tercer año de dermatología del postgrado de dermatología del Instituto de Biomedicina. Caracas, Venezuela

** Dermatóloga, Adjunto jefe de la consulta de Micología del Instituto de Biomedicina. Caracas. Venezuela

Email: ecavallera@yahoo.com

Introducción

La onicomicosis es una infección crónica recurrente de las uñas la cual es causada por dermatofitos (hongos filamentosos que afectan tejidos queratinizados, incluyendo la capa córnea de la piel, pelos y uñas), levaduras y hongos oportunistas¹. Aparecen en diferentes variedades clínicas: subungueal distal, lateral o proximal, blanca superficial y distrófica^{2,3}.

Durante años se consideró que la onicomicosis en niños era rara, por lo que los trabajos publicados acerca de su epidemiología, aspectos clínicos, micológicos o terapéuticos también eran escasos. Sin embargo, en los últimos 10 a 15 años se ha documentado mayor interés en la onicomicosis pediátrica. Aunque la prevalencia de la onicomicosis en adultos es mayor, numerosos autores concuerdan que la incidencia en niños está aumentando, y se especula si esto es resultado de un mayor índice de sospecha clínica, mayor acceso a los servicios de salud o incremento real de la infección⁴.

Algunos autores plantean que en niños sea menos común por contacto reducido con el hongo, menor tiempo de exposición a ambientes con alta densidad de hifas y esporas infectantes (por ejm. baños públicos, saunas), rápido crecimiento ungueal comparado con los adultos, menor área de superficie ungueal, menor exposición a traumas que faciliten la colonización, diferencias estructurales en uñas de los pies y menor prevalencia de *tinea pedis*^{3,4}.

Como se mencionó en los últimos años ha ocurrido un incremento progresivo en su frecuencia, encontrándose dermatofitos y *Candida sp.* como principales agentes causales⁵. En países desarrollados la frecuencia es muy baja (0.44%), mientras que en América Latina es mucho mayor (4-8%)⁶.

La onicomicosis dermatofítica en niños afecta principalmente las uñas de los pies, evidenciada principalmente como onicomicosis subungueal distal y lateral en la mayoría de los casos⁷, pero también se puede observar la variedad clínica blanca superficial y subungueal proximal⁸. La localización más frecuente es en el primer dedo⁹. En la onicomicosis subungueal proximal las alteraciones son semejantes a la subungueal distal, pero suceden desde la matriz ungueal hacia el borde libre con fenómeno de onicolisis. En cuanto a la variedad blanca superficial se produce cuando la placa ungueal es invadida desde la superficie superior. Es característica de las especies saprofitas (géneros: *Aspergillus*, *Fusarium*, etc.), aunque también la produce *Trichophyton interdigitale*, que invade la superficie ungueal produciendo costras, estrías y/o puntos blanquecinos irregulares, bien difundidos a distancia de los pliegues y del borde libre. En fase avanzada las uñas parecen rugosas, friables, amarillentas o parduzcas. Esta lesión puede acompañar a la onicomicosis distal sub-ungueal en infecciones producidas por *Trichophyton rubrum*¹⁰.

El diagnóstico se realiza por sospecha clínica y confirmación micológica a través del examen directo con hidróxido de potasio (KOH) o Clorazol Black-E de las escamas de las uñas y mediante cultivo en agar Sabouraud; sin embargo, existe un 30% de falsos

negativos, que se confirman con el estudio histológico de la lámina ungueal^{11,12}, lamentablemente en Venezuela no se realiza este estudio. Los principales dermatofitos aislados son: *T. rubrum* (69-92.7%), *T. tonsurans* (8.8%), *T. interdigitale* (5.4%) y *Microsporum canis* (2.9%)¹³.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con onicopatías de aspecto semejantes como psoriasis, liquen plano, distrofias ungueales traumáticas, circulatorias, etc¹⁴.

Debido a la creciente incidencia de este padecimiento en América Latina, se ha estado buscando ampliar el conocimiento de la epidemiología de la onicomicosis en niños. Esto sin duda redundará en un mejor enfoque y un manejo apropiado de los pacientes con este padecimiento¹⁵.

Es por ello que hemos decidido determinar la frecuencia de onicomicosis en la población pediátrica que acudió al Instituto de Biomedicina con sospecha clínica de la misma entre el período 2000-2009.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación descriptivo, longitudinal tipo retrospectivo

Población y Muestra

En este estudio los casos correspondieron a pacientes en edades comprendidas entre los 0 y 11 años 11 meses con sospecha clínica de onicomicosis en manos y/o pies que acudieron a la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de Caracas, en el período de enero 2000 a diciembre 2009.

Criterios de inclusión: se incluyen en el estudio todos los pacientes con sospecha clínica de onicomicosis tanto en manos como en pies, menores de 12 años, de cualquier sexo.

Criterios de exclusión: historias médicas con datos incompletos.

La recolección de la información

Se revisaron los libros del laboratorio de micología de todos los pacientes a los cuales se les tomaron muestras para estudio de cultivo micológico del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela, en los últimos 10 años. Los resultados del estudio micológico, consistieron en examen directo con Clorazol Black-E y cultivo en agar Sabouraud.

Utilizamos un instrumento de recolección de datos que recogió las variables del problema en estudio, de los libros de registro del laboratorio de micología del Instituto de Biomedicina del número 83 al 111, el cual fue elaborado por los autores.

El instrumento de recolección está constituido por 5 variables las cuales se desglosan en varios ítems para obtener los datos necesarios de nuestra investigación; estas incluyeron: edad, sexo,

localización anatómica, Examen directo con Clorazol Black-E, Cultivo micológico.

RESULTADOS

En el período de estudio entre enero 2000 y diciembre 2009 hubo 115 casos sospechosos de onicomicosis en menores de 12 años que asistieron al servicio de dermatología del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas, de los cuales en 34,78% se obtuvieron exámenes directos positivos, sin embargo solo se pudo aislar el agente en un 18,49% (Tabla 1).

Tabla N°1

Onicomicosis en Niños según resultados de estudios diagnósticos. Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2009

Directo	N° Casos	Frecuencia %	Cultivo	N° Casos	Frecuencia %
Directo Positivo	40	34,78	Cultivo Positivo	22	18,49
Directo Negativo	75	65,22	Cultivo Negativo	93	81,51%
TOTAL	115	100	TOTAL	115	100

Con respecto al sexo se observó que el 45,45% correspondió al sexo femenino y el 54,55% al sexo masculino (Tabla 2).

Tabla N°2

Frecuencia de casos de onicomicosis en niños por sexo en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2009

Sexo	N° Casos	Frecuencia %
Femenino	10	45,45
Masculino	12	54,55
TOTAL	22	100

En relación a la edad el grupo más afectado con onicomicosis fue el de edad escolar entre 6 y 11 años, con un 86,36%, seguido del grupo en edad pre-escolar entre 2 y 5 años con 13,64%. Cabe destacar que no hubo ningún caso en menores de 2 años (Tabla 3).

Tabla N°3

Distribución por edad de casos de onicomicosis en niños en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2009

Edad (años)	N° Casos	Frecuencia %
0-1	0	0
2-5	3	13,64
6-11	19	86,36
TOTAL	22	100

En cuanto a la localización anatómica se observó que la afectación de las uñas de los pies ocupa la mayoría de los casos con un 90,9%, mientras que la afectación en manos fue de un 4,55% al igual que en el caso donde hubo afectación de ambas áreas (Tabla 4).

Tabla N°4

Frecuencia de onicomicosis en niños según localización anatómica en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2009

Localización	N° Casos	Frecuencia %
Manos	1	4,55
Pies	20	90,9
Ambos	20	4,55
TOTAL	22	100

Respecto al agente causal aislado, el más frecuente con un 81,81% correspondió al *Trichophyton rubrum*, en segundo lugar observamos la *Candida no albicans* en 13,65% (Tabla 5).

Tabla N°5

Distribución según el agente causal de las onicomicosis en niños en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas en el período 2000-2009

Agente casual	N° Casos	Frecuencia %
Trichophyton rubrum	18	81,8
Trichophyton mentagrophytes	1	4,55
Candida tropicalis	1	4,55
Candida krusei	1	4,55
Candida no albicans	1	4,55
TOTAL	22	100

DISCUSIÓN

Es evidente que en estos últimos años se está detectando en la población pediátrica la aparición de micosis en localizaciones anatómicas diferentes a las reportadas en la literatura y que prácticamente tanto el pediatra como el dermatólogo descartaba a la hora de realizar el diagnóstico clínico.

Si bien la onicomicosis es una enfermedad que se presenta en todas las edades, es más frecuente entre la población adulta, lo que lleva a pediatras y dermatólogos a pasar por alto esta patología como un posible diagnóstico. Un huésped susceptible es necesario para que la infección proceda, y la susceptibilidad puede surgir de factores exógenos como endógenos. Las razones por las cuales las onicomicosis en niños son más frecuentes actualmente podrían ser por una mayor exposición a hongos por el grupo familiar, de hecho estudios realizados demuestran que el 45-65% de los niños con tiña de las uñas tenían un padre o familiar cercano con tiña inguinal u otro tipo⁵, también puede ser debido a la mayor probabilidad de trauma y su mayor frecuencia en escolares que en lactantes o preescolares puede deberse a la menor velocidad de crecimiento de la uña en ese grupo etario.

En un estudio realizado en México en el año 2006 en 126 pacientes entre los 2 meses y 17 años encontraron una prevalencia de 4,8%, siendo el agente más común la *Candida sp* (66,7%)⁶. Se cree que factores climáticos y socioeconómicos pueden jugar un papel importante¹⁶. La principal fuente de infección son los

padres (46.2%) y contactos cercanos (65%), quienes padecen de onicomicosis o *tinea pedis*¹³. En otras series se menciona a las levaduras como principales causantes de onicomicosis de las manos, especialmente en niños pequeños con hábito de chuparse el dedo¹⁷. También se ha planteado el uso de mayor calzado deportivo¹⁸. Otros autores mencionan a enfermedades predisponentes, como síndrome de Down, HIV, tratamiento prolongado con esteroides, leucemias e hipoxia cerebral².

En Venezuela en 1995 Cavallera y colaboradores estudiaron 40 pacientes sospechosos clínicamente de presentar *tineas* correspondiendo un 9% a presentaciones infrecuentes de las cuales 3% fueron *tineas unguis*¹⁹. Brito A y colaboradores en el año 2001 publican un estudio de dermatofitos causantes de tiña en las uñas de los pies en menores de 20 años, evaluando 52 pacientes encontrando como único agente causal el *Trichophyton rubrum* en un 63,5%, en el 36,5% restante no hubo crecimiento²⁰.

Creemos que la onicomicosis no es diagnóstica por médicos especialistas no dermatólogos bien sea por la falta de conocimiento sobre la patología o un insuficiente examen sistemático de las uñas¹⁷. Para el diagnóstico clínico se debe tener en cuenta: a) la afección en los pies podría coincidir y/o predisponer a la afección ungueal (b) factores epidemiológicos del medio ambiente, y (c) onicolisis, uñas hiperqueratinizadas con cambios de coloración o estructura irregular, especialmente en el primer y/o quinto dedo(s). En estas situaciones es necesario llevar a cabo un estudio etiológico para establecer el diagnóstico y tratamiento adecuado. La onicomicosis es rara vez simétrica y es común encontrar la participación de solamente una, dos o tres uñas de una sola mano o pie.

La onicomicosis por levaduras en las manos es más común en niños pequeños y con menor tiempo de evolución. El padecimiento en las uñas de los pies en nuestro estudio fue mucho mayor (90,9%) que el de las manos, al igual que lo descrito por Vásquez-del Mercado y Arenas en el año 2008 en un estudio retrospectivo en 233 casos mexicanos⁷.

El estudio micológico tiene un papel importante en la evaluación de los niños con cambios ungueales, sobre todo la visualización de hifas en el examen directo, ya que la negatividad del cultivo no necesariamente correlaciona con ausencia de infección fúngica^{4,7}. En nuestro estudio el 34,78% de los casos sospechosos el examen directo dio positivo, pero solo se pudo aislar el agente causal en el 19,13% del total de casos, es decir, en un 15,65% no se pudo aislar el hongo en el cultivo a pesar de que el examen directo fue positivo. Lo ideal sería sembrar cada muestra tanto en agar Sabouraud simple como con antibiótico y cicloheximida para poder garantizar el adecuado crecimiento de todos los posibles patógenos como dermatofitos, mohos no dermatofitos o levaduras.

La onicomicosis es causada por hongos con distribución geográfica mundial y la mayoría de los trabajos coinciden que *Trichophyton rubrum* es el agente más aislado y le siguen

Trichophyton mentagrophytes y *Trichophyton interdigitale*. Nuestro trabajo no fue la excepción, el *Trichophyton rubrum* representó el 81,8% seguido por la candidiasis (*C. no albicans*) en un 13,65% y *Trichophyton mentagrophytes* en un 4,55%. Si consideramos que en estudios de nuestra población la incidencia de tiña en localizaciones infrecuentes como los pies va en aumento no debe sorprendernos el incremento actual en la frecuencia de la onicomicosis en la edad pediátrica¹⁹.

El tratamiento de la tiña de las uñas de los pies es difícil, debido a la baja tasa de curación²¹ y elevada tendencia a recidivas, ocasionadas por *T. rubrum*, el agente etiológico más común, dermatofito altamente adaptado a la queratina humana²². Con la administración oral de griseofulvina se curan apenas un 40% de las tiñas de las uñas, con tratamientos largos de 9 a 18 meses²³. Actualmente, con la aparición de los nuevos triazoles y de la terbinafina, se han logrado tasas de curación y mejorías altas²⁴. La elevada especificidad de la terbinafina sobre los dermatofitos, la baja prevalencia de efectos adversos²³ y la comodidad de su administración en dosis única diaria, hace que sea una de las más utilizadas para esta afección por 12 a 24 semanas²⁵. El itraconazol sistémico es hidrofílico y queratofílico, penetrando fácilmente la uña a través de la matriz y del lecho ungueal. No hay diferencias significativas en las tasas de curación clínica y micológica entre el itraconazol y terbinafina, administrados en dosis diarias por tres meses²⁶. Los estudios económicos en onicomicosis de los pies parecen indicar que la terbinafina y los tratamientos en pulsos con itraconazol no presentan diferencias entre ellos, cuando se comparan eficacia y costo^{27,28}. El fluconazol es hidrosoluble; se absorbe bien por vía oral, penetra rápidamente las uñas, a través de la matriz y lecho ungueal, persistiendo meses después de suspender el tratamiento²⁹.

Aún no existe un consenso acerca de si debe tratarse la enfermedad fúngica en los niños o no. Algunos autores mencionan que existe un riesgo potencial de que la infección se pase a otras uñas o a otros miembros de la familia. Cuando la infección es muy superficial o en etapas iniciales, el tratamiento tópico con lacas o cremas puede tener buen resultado. El tratamiento sistémico se debe considerar cuando hay más uñas afectadas o la parte involucrada es la proximal. A pesar de que la griseofulvina continúa siendo el tratamiento de elección para la tiña de la cabeza, no lo es para la onicomicosis debido a que se requiere de terapia muy prolongada que no está libre de efectos secundarios y las recaídas son frecuentes. En realidad no existen estudios bien diseñados que evalúen los resultados obtenidos con terbinafina, itraconazol o fluconazol, de hecho, estos medicamentos no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la onicomicosis pediátrica. Sin embargo, existen numerosos informes de la experiencia clínica con estos agentes donde se han obtenido buenas respuestas con baja incidencia de efectos secundarios^{4,5,13,14,22,23,25,26,29}.

En conclusión, puede señalarse que las enfermedades ungueales no son infrecuentes en la población pediátrica^{17,19} y debe distinguirse de otras patologías como distrofia secundaria a

dermatitis atópica, alopecia areata, psoriasis, traumatismos o liquen plano. De ahí la importancia de un examen micológico que compruebe la etiología fúngica. Los médicos que trabajan con niños deben familiarizarse con la imagen clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la onicomicosis en la edad pediátrica. ●

Referencias

1. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 2da Ed. México. Interamericana-McGraw-Hill. 2003;61-70.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 2a. ed. México. Méndez-Cervantes. 2000;60-61.
3. Wolff K, Goldsmith L and Katz S. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7a. ed. EUA. McGraw-Hill. 2008;2:1817.
4. Arenas R. Las onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Med Mex*. 1990;126:84-91.
5. Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, Hull PR, Rrussick R, Shear NH et al. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:395-402.
6. Villanueva-Reyes J y Roberto Arenas. Onicomicosis en niños: estudio en una población mexicana. *Dermatol Pediatr Lat* 2006;4:197-203.
7. Vásquez-del Mercado E y Arenas R. Onicomicosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos. *Gac Méd Méx*. 2008;144:7-10.
8. Maleszka R. Enzymatic activity of dermatophytes in various forms of onychomycosis. *Mikol Lek*. 1999;6:77-83.
9. Luque A.G., Ramos L, Amigot S y Riccomi A. Estudio micológico de 100 casos de lesiones ungueales de la ciudad de Rosario, República Argentina. *Rev. Iberoam. Micol*. 1997;14:164-73.
10. Armijo, M. Dermatofitos- Micosis Superficiales no Dermatofíticas. Ed. Geminis. 1997;1:23-9
11. Suarez SM, Silvers DN, Scher RK, Pearlstein HH, Auerbach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol*. 1991;127:1517-9.
12. Mahoney JM, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:463-7.
13. Arenas R y Ruiz-Esmenjaud J. Onychomycosis in childhood: a current perspective with emphasis on the review of treatment. *An Bras Dermatol*. 2004;79:225-32.
14. Baran, R. Acquired Nail Diseases in Children. In: Happle, R. y Grosshans, E. *Pediatric Dermatology. Advances in Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag, Berlin. 1987;183-9
15. Martínez E, Tejada D, Rivas E y Arenas R. Onicomicosis en niños y adolescentes. Informe de 78 casos estudiados en un año en Guatemala. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2009; 7(4):243-6.
16. Ruiz-Esmenjaud, Arenas G, Rodríguez M, Monroy E y Fernández R. Onychomycosis in Children of the Mazahua Indian Community in Mexico. *Gac Med Mex*. 2003;139:215-20.
17. Lange M, Roszkiewicz J, Szczerkowska-Bobosz A y Jasiel-Walikowska E. Onychomycosis is no longer a rare finding in children. *Mycoses* 2006;49:55-59.
18. Caputo R, De Boule K, Del Rosso J, Nowicki R. Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:312-6.
19. Cavallera E, Angulo J, Briceño T, de González M y Díaz E. Tineas Infrecuentes en Niños, *Derm Venez* 1995;33:39-42.
20. Brito A, Marciano C, Lemus D, Ruiz A y Borelli K. Dermatofitos causantes de tiña en las uñas de los pies en población menor de 20 años. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*. 2001;21:69-72.
21. Denning, DW, Evans EGV, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR et al. Fungal Nails Disease: A guide to good practice (report of a working group of the British Society for Medical Mycology. *Br Med J*. 1995;311:1277.
22. Hay, RJ. Treatment of dermatomycoses and onychomycosis. *State of the Art Clin Exp Dermatol*. 1992;17: 2.
23. Hall, M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine. Results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol*. 1997;133:1213.
24. Torres-Rodríguez JM, Marenys-Brunet, N, Urrea-Arbeláez, A. y López-Jodra, O. Terbinafina por vía oral en el tratamiento de Tinea unguium de los pies. Eficacia entre 12 y 24 semanas de tratamiento. *Rev. Iberoam. Micol*. 1998;15:160.
25. Shear, N. H. and Gupta, A. K.: Terbinafine for the treatment of podal onychomycosis. *Arch Dermatol*. 1995;131:937.
26. Odom, RB. New therapies for onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:526.
27. Del Palacio A, Garan M, Tena D y Sánchez G. Tratamiento antifúngico; últimos avances en Dermatología. *Rev. Iberoam. Micol*. 1999;16:86.
28. Gupta, A. K. Pharmacoeconomic Analysis of oral antifungal therapies used to treat dermatophyte onychomycosis of the toenails. *Pharmaco-economics*; 1998;1:13-9
29. Rich P, Scher RK, Breneman D, Savin RC, Stuart D, Feingold N et al. Pharmacokinetics of three doses of once weekly fluconazole (150, 300 and 450 mg) in distal sub-ungueal onychomycosis of the toenail. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1988;38:103-9.