

# Onicomycosis en pacientes con artritis reumatoide. Datos epidemiológicos durante el periodo 2012-2022 en un hospital general

Onychomycosis in patients with rheumatoid arthritis. Epidemiological data in a general hospital from 2012 to 2022

Ernesto de la Rosa-Garibay,<sup>1</sup> Iván Enrique Cano-Lizárraga,<sup>2</sup> Mónica Patricia Ceballos-Pérez<sup>2</sup> y Roberto Arenas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

<sup>2</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Regional ISSSTE Monterrey

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** la onicomycosis es una infección fúngica crónica que afecta las uñas de las manos y los pies, causada principalmente por dermatofitos como *Trichophyton rubrum*. Es la patología ungueal más común en la práctica clínica y se caracteriza por cambios de color, engrosamiento y onicolisis. Los factores de riesgo incluyen inmunosupresión, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR).

**OBJETIVOS:** describir la frecuencia de onicomycosis en las uñas de los pies en pacientes con AR con sospecha clínica y analizar sus características epidemiológicas, clínicas y micológicas.

**METODOLOGÍA:** se realizó un estudio transversal y retrospectivo en pacientes con AR referidos a la Sección de Micología del Hospital General Dr. Manuel Gea González por sospecha de onicomycosis entre los años 2012 y 2022. Se recolectaron los datos clínicos y demográficos, así como los resultados de examen directo con KOH-negro de clorazol y cultivos en agar Sabouraud con antibióticos.

**RESULTADOS:** de 79 pacientes con AR y sospecha de onicomycosis se confirmó la infección en 69.6% (55 pacientes). Predominó el sexo femenino (F:M; 5.9:1) con una edad promedio de 28 a 88 años. *Trichophyton rubrum* fue el hongo más común (52.9%), seguido de *Candida* spp. (29.4%). La variante clínica más frecuente fue la onicomycosis distrófica total (49.1%).

**CONCLUSIONES:** este estudio destaca la alta frecuencia de onicomycosis en pacientes con artritis reumatoide, y proporciona datos para investigaciones futuras sobre relaciones causales.

**PALABRAS CLAVE:** artritis reumatoide, onicomycosis, *Trichophyton rubrum*, *Candida* spp.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** onychomycosis is a chronic fungal infection affecting fingernails and toenails, mainly caused by dermatophytes such as *Trichophyton rubrum*. It is the most common nail infection in clinical practice, characterized by discoloration, nail thickening, and onycholysis. Risk factors include immunosuppression, diabetes mellitus, and rheumatoid arthritis (RA).

**OBJECTIVES:** to describe the frequency of toenail onychomycosis in RA patients with clinical suspicion of onychomycosis and to analyze the epidemiological, clinical, and mycological features.

**METHODOLOGY:** a cross-sectional and retrospective study was conducted on RA patients at the Mycology Section, Dr. Manuel Gea González General Hospital with suspected onychomycosis from 2012 to 2022. Clinical and demographic, as well as KOH-chlorazol black examinations and cultures on Sabouraud agar data were collected.

**RESULTS:** We studied 79 patients with RA and onychomycosis was confirmed in 69.6% (55 patients). We found female predominance (F:M; 5.9:1) with an age range of 28 to 88 years. *Trichophyton rubrum* was the most common isolated fungus (52.9%), followed by *Candida* spp. (29.4%). The most frequent clinical variant was total dystrophic onychomycosis (49.1%).

**CONCLUSIONS:** this study highlights that roughly two-third of RA patient had onychomycosis, mainly total dystrophic onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis, onychomycosis, *Trichophyton rubrum*, *Candida* spp.

## CORRESPONDENCIA

Dr. Ernesto de la Rosa ■ ernesto.delarosa.g1@gmail.com, rarenas98@hotmail.com

Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

## Introducción

La onicomiosis es una infección fúngica crónica que puede afectar las uñas de las manos y los pies, su etiología principal son los dermatofitos, aunque también pueden estar ocasionados por mohos no dermatofitos y levaduras.<sup>1,2</sup> Los dermatofitos *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* son responsables de 80 a 90% de las onicomiosis.<sup>3</sup> Es la patología ungueal más frecuente en la práctica clínica, a nivel mundial ocasiona 90% de las infecciones en uñas, 50% de las onicopatías y 30% de todas las dermatofitosis.<sup>3,4</sup>

Clínicamente se caracteriza por cambios de color, engrosamiento de la uña y onicolisis de manera fundamental.<sup>4</sup> Puede ocasionar dolor local y parestesias, así como interferir en las actividades de la vida diaria y en las interacciones sociales.<sup>2</sup> El diagnóstico se basa en el examen clínico, incluidos antecedentes (evolución, patologías subyacentes, factores de riesgo), inspección y finalmente detección del patógeno mediante microscopía directa, cultivo o métodos de biología molecular.<sup>1</sup>

Entre los factores de riesgo significativos para el desarrollo de onicomiosis se encuentran la inmunosupresión, la diabetes mellitus, las enfermedades autoinmunes y el uso de tratamientos inmunosupresores, características presentes en pacientes con artritis reumatoide (AR).<sup>5</sup>

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que se caracteriza principalmente por afección articular, así como por diversas manifestaciones extraarticulares, que afecta varios sitios incluida la piel y sus anexos. La enfermedad afecta los pies y tobillos, especialmente las articulaciones metatarsofalángicas, lo que puede llevar a *hallux valgus* y deformidades en “dedo en martillo”, predisponiendo a infecciones fúngicas superficiales por la oclusión y maceración de los espacios interdigitales. Además, en cuanto a las afecciones ungueales, se ha observado que los cambios más frecuentes en pacientes con AR son la opacidad de la placa ungueal, las hemorragias en astilla y la lúnula roja.<sup>5,6</sup>

En un estudio realizado por Sánchez-Cárdenas y colaboradores<sup>7</sup> en el que se incluyó a 122 pacientes, se detectaron anomalías ungueales asociadas a artritis reumatoide, de éstos, 13.11% cumplió con criterios para onicomiosis en los pies y se asociaron con un DAS28 acumulativo más alto, factor reumatoide positivo y con haber recibido tratamiento para artritis reumatoide más intensivo.

El pilar del tratamiento de la AR se basa en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES), sin embargo, se pueden agregar esteroides sistémicos dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. Junto con el uso de FARMES e inmunosupresores, la piel y las uñas de

los pacientes con AR pueden estar predispuestas a infecciones oportunistas.<sup>5</sup>

## Objetivos

Describir la frecuencia de onicomiosis localizada en las uñas de los pies en pacientes con artritis reumatoide que presentaron sospecha clínica de onicomiosis referidos a nuestro Servicio, y analizar sus características epidemiológicas, clínicas y micológicas.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo en el que se incluyó a pacientes con antecedente de artritis reumatoide referidos a la Sección de Micología del Hospital General Dr. Manuel Gea González por sospecha clínica de onicomiosis localizada en las uñas de los pies durante el periodo de 2012 a 2022.

El proceso de recolección de datos de dicho periodo consistió en realizar una historia clínica estandarizada que incluyó sexo, edad, lugar de origen y residencia, comorbilidades y tratamientos utilizados, es importante mencionar que no se analizaron todos los datos debido a la gran dispersión que tenían. A continuación se clasificó el tipo de afección ungueal con base en las características clínicas, y posteriormente se tomó la muestra mediante raspado del borde distal subungueal. Éstas se analizaron con KOH-negro de clorazol en busca de hifas, esporas o blastoconidios en el examen directo con microscopía óptica. También se cultivó la muestra en agar Sabouraud o Sabouraud con antibióticos (©Mycosel BD) a temperatura ambiente durante cuatro semanas. La identificación micológica se realizó a través del análisis macroscópico y microscópico de las colonias azul de lactofenol.

Se hizo el análisis estadístico de los pacientes en los cuales se comprobó la onicomiosis mediante examen directo y/o cultivo positivos.

## Resultados

La muestra inicial comprendió 79 pacientes con antecedente de artritis reumatoide y alteraciones ungueales con sospecha de onicomiosis, de los cuales en 30.3% (24 pacientes) se descartó onicomiosis por tener examen directo y cultivo negativo, y se confirmó onicomiosis en 69.6% (55 pacientes). La edad comprendió un rango de 28 a 88 años (tabla 1). Predominó el sexo femenino con una relación 5.9:1, con 47 mujeres y ocho hombres. De estos pacientes, 38 se diagnosticaron con el examen directo positivo, uno con cultivo positivo y 16 con ambos exámenes positivos. En total se aislaron 17 hongos, de los cuales *Trichophyton rubrum* predominó con nueve

**Tabla 1.** Grupos de edad

21-30 años	1
31-40 años	2
40-50 años	14
51-60 años	17
61-70 años	11
Más de 71 años	10
<b>Total</b>	<b>55</b>

Fuente: elaboración de los autores.

**Tabla 2.** Agentes etiológicos

<i>T. rubrum</i>	9 (52.9%)
<i>Candida</i> spp.	3 (17.6%)
<i>T. tonsurans</i>	2 (11.7%)
<i>Aspergillus flavus</i>	1 (5.8%)
<i>Candida albicans</i>	1(5.8%)
<i>Candida glabrata</i>	1(5.8%)
<b>Total</b>	<b>17</b>

Fuente: elaboración de los autores.

casos (52.9%), seguido de *Candida* spp. con cinco casos (29.4%), cabe resaltar que se logró identificar la especie de dos casos: *C. glabrata* y *C. albicans*. También se identificó un *Trichophyton tonsurans* y un *Aspergillus flavus*. En un caso se encontró infección concomitante por *T. rubrum* y *T. tonsurans* (tabla 2).

Existen cinco tipos de onicomicosis en relación con el mecanismo de invasión: onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL), onicomicosis blanca superficial (OBS),

**Tabla 3.** Variedades clínicas

ODT	29 (49.1%)
OSD	17 (28.8%)
OSDL	6 (10.1%)
No especificada	2 (3.3%)
Onicogrifosis	2 (3.3%)
Onicolisis	2 (3.3%)
Discromía ungueal	1 (1.6%)
<b>Total</b>	<b>59</b>

Fuente: elaboración de los autores.

onicomicosis subungueal proximal (OSP), endonix (OE) y onicomicosis distrófica total (ODT).<sup>3</sup> Se encontraron las siguientes variedades clínicas: 29 ODT (49.1%), 17 OSD (28.8%), seis OSDL (10.1%), dos onicogrifosis (3.3%), dos onicolisis (3.3%) y una discromía ungueal (1.7%) de tipo xantoniquia. Sin embargo, seis (10.1%) de ellas no contaban con una clasificación (tabla 3).

Finalmente se registraron 19 (34.5%) pacientes con tratamiento único con base en metotrexato y 21 (38.18%) que lo combinaban con otro fármaco, las combinaciones más frecuentes fueron con prednisona (siete casos), sulfasalazina (seis casos) e hidroxiclороquina (cinco casos). Dos pacientes no se encontraban tomando ningún medicamento al momento del diagnóstico y 10 (18.1%) que no especificaron el tratamiento (tabla 4).

### Discusión

En este estudio se encontró una prevalencia de 69.6% de onicomicosis en pacientes con antecedentes de AR referidos

**Tabla 4.** Frecuencia de onicomicosis de acuerdo con la familia de medicamentos utilizada

FAMILIA DE MEDICAMENTOS	PACIENTES (N, % DEL TOTAL DE LA POBLACIÓN)	ONICOMICOSIS CONFIRMADA (N, % POR FAMILIA DE MEDICAMENTOS)	ONICOMICOSIS DESCARTADA (N, % POR FAMILIA DE MEDICAMENTOS)
FARME	39 (49.3%)	26 (66.6%)	13 (33.3%)
No FARME	2 (2.5%)	1 (50%)	1 (50%)
FARME + no FARME	12 (15.1%)	8 (66.6%)	4 (33.3%)
FARME + corticosteroide	5 (6.3%)	5 (100%)	0 (0%)
FARME + no FARME + corticosteroide	4 (5%)	3 (75%)	1 (25%)
Sin tratamiento	2 (2.5%)	2 (100%)	0 (0%)
Tratamiento no especificado	15 (18.9%)	10 (66.6%)	5 (33.3%)
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>55</b>	<b>24</b>

FARME: metotrexato, sulfasalazina, leflunomida. No FARME: hidroxiclороquina, adalimumab, baricitinib. Corticosteroide: prednisona.

Fuente: elaboración de los autores.

al Servicio de Micología con sospecha clínica de infección fúngica.

En comparación con otro estudio realizado en México en el que se evaluó a 122 pacientes con AR y onicopatías, independientemente de la sospecha clínica, nuestro enfoque difiere al realizar examen directo con KOH y cultivo sólo en aquéllos con sospecha de onicomycosis. Esto pudo haber contribuido a la mayor prevalencia observada en nuestro estudio (69.6% frente a 13.11%), en el otro estudio mexicano se diagnosticaron casos sólo con alteraciones ungueales en general.<sup>7</sup>

Durante el análisis de los datos se identificaron diversas variables que podrían influir en los resultados; el aumento en el riesgo de presentar onicomycosis, como el tiempo de evolución de la AR previo al diagnóstico de onicomycosis; los medicamentos y dosis específicas que los pacientes estaban utilizando al momento del diagnóstico; así como la positividad del factor reumatoide, los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factores genéticos como el alelo HLA-DRB1.

En primer lugar, es importante identificar a los pacientes en quienes la onicomycosis se desarrolló posterior al inicio de síntomas y diagnóstico de la AR, para poder analizar la posibilidad de una relación causal y afirmar o descartar dicha relación.

En segundo lugar, la evolución de la AR y el uso de medicamentos inmunosupresores como corticosteroides y FARMES son factores conocidos que influyen en el aumento de la prevalencia y severidad de la onicomycosis, aunque se requieren más estudios para establecer esta asociación de manera concluyente.<sup>8,9</sup>

En el caso de nuestro estudio, se observó que 66% de los pacientes que consumían sólo un FARME, o en combinación con un NO FARME, tuvieron examen directo y/o cultivo positivos, con lo cual se pudo comprobar el diagnóstico de onicomycosis.

Una limitación de nuestro estudio fue la falta de registro detallado de las dosis de los medicamentos consumidos por los pacientes, incluyendo aquéllos como el metotrexato, el cual ha mostrado una asociación elevada con la prevalencia de onicomycosis en estudios previos, llegando hasta 100% en algunos casos de psoriasis. Sería relevante explorar esta relación específicamente en pacientes con AR que reciben metotrexato, para evaluar la incidencia asociada a la dosis del medicamento y así comprender mejor su influencia en la aparición de onicomycosis. Además, los corticosteroides también se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar esta infección fúngica. Dada la importancia clínica de los cambios ungueales en enfermedades reumatológicas como posibles manifesta-

ciones iniciales de enfermedad sistémica que pueden por sí solas predisponer la onicomycosis, es esencial distinguir estos cambios para un adecuado manejo terapéutico.<sup>5,9</sup>

Es importante recalcar que la positividad para el factor reumatoide, los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factores genéticos como el alelo HLA-DRB1 tienen una relación directa con la probabilidad de desarrollar manifestaciones extraarticulares,<sup>10,11</sup> por lo que sería relevante investigar la prevalencia de onicomycosis en presencia de éstos.

Por último, en nuestro estudio detectamos tanto dermatofitos como mohos no dermatofitos (NDM). Es esencial analizar la prevalencia de cada especie para comprender su relación con los pacientes con AR, ya que la distribución observada en este estudio fue similar a la de la población general (8). Se observó que la variante clínica más frecuente es la distrófica total, y ésta también fue la variante predominante en nuestros pacientes.

El predominio femenino en nuestra muestra (5.9:1) refleja la mayor prevalencia general de AR en mujeres, más que una predisposición específica hacia la onicomycosis en este grupo.<sup>10</sup>

Asimismo, en las enfermedades reumatológicas en general los cambios ungueales son de relevancia clínica, ya que pueden ser una manifestación inicial de una enfermedad sistémica. Por lo tanto, es importante conocer cuáles son los cambios más frecuentes a nivel ungueal en estas enfermedades, ya que algunos de estos cambios pueden semejar una onicomycosis.<sup>5</sup>

## Conclusión

Este estudio muestra la frecuencia de onicomycosis en una población específica. Aunque no establece relaciones causales con respecto al uso de medicamentos inmunosupresores, sí proporciona datos fundamentales sobre su frecuencia y distribución, sirviendo como base para estudios posteriores que exploren relaciones causales entre variables.<sup>12</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Nenoff P, Reinel D, Maysen P, Abeck D, Bezold G, Bosshard PP *et al.*, S1 guideline onychomycosis, *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21(6):678-92.
- Lipner SR y Scher RK, Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence, *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4):853-67.
- Tosti A, Vlahovic TC y Arenas R, *Onicomycosis: guía ilustrada de diagnóstico y tratamiento*, 1ª ed., Buenos Aires, Journal, 2019.
- Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A y Piraccini BM, Onychomycosis: a review, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(9):1972-90.
- Bicer A, Tursen U, Cimen OB, Kaya TI, Ozisik S, Ikizoglu G *et al.*, Prevalence of dermatophytosis in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology International* 2003; 23(1):37-40.

6. Tunc SE, Ertam I, Pirildar T, Turk T, Ozturk M y Doganavsargil E, Nail changes in connective tissue diseases: do nail changes provide clues for the diagnosis?, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2007; 21(4):497-503.
7. Sánchez-Cárdenas G, Contreras-Yáñez I, Méndez-Flores S, Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Domínguez-Cherit J *et al.*, Toenail abnormalities in rheumatoid arthritis patients are associated with radiographic damage and impact disability: a cross sectional study nested within a cohort, *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39(3):463-70.
8. Cheirif Wolosky O, Sáez de Ocariz M y Lammoglia Ordiales L, Esteroides tópicos: revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología, *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2015; 13(4):305-12.
9. Grynszpan R, Barreiros G, Do Nascimento Paixão M, Frasnelli Fernandes M, Aguinaga F, Camargo C *et al.*, Coexistence of onychomycosis and nail psoriasis and its correlation with systemic treatment, *Mycoses* 2021; 64(9):1092-7.
10. Pablos Álvarez JL, Alperi López M, Ballina García FJ y Balsa Criado A, Artritis reumatoide. En Alperi Lopez M (ed.), *Manual SER de enfermedades reumatológicas*, 6ª ed., Madrid, Elsevier, 2014.
11. Díaz Cuña C, Sanmartí R, Consani S, Rostana S, Fernández L y Moreira E, Artritis reumatoide: manifestaciones extraarticulares y comorbilidades, *Revista Colombiana de Reumatología* 2022; 29(3):196-204.
12. Cvetkovic-Vega A, Maguiña JL, Soto A, Lama-Valdivia J y Correa-López LE, Estudios transversales, *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2021; 21(1):179-85.