

Onicomycosis: agente causal, correlación clínica y sensibilidad a alilamínicos e imidazólicos.

Comparación de dos metodologías

Palabras clave:

Onicomycosis, prevalencia, resistencia, sensibilidad, especificidad, concentración mínima inhibitoria, imidazólicos, alilamínicos

Key words:

Onychomycosis, prevalence, resistance, sensitivity, specificity, minimum inhibitory concentration, imidazolid, alilaminids

Recibido: 02/05/2011

Aceptado: 11/10/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Aracely Vélez González,* Betty Vélez González**

* Patóloga Clínica. Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Gustavo Domínguez. Santo Domingo de los Tsachilas, Ecuador.

** Laboratorios Siegfried.

Esta investigación fue presentada como tesis de grado con el título: Prevalencia de agente causal, correlación clínica y perfil de sensibilidad a derivados alilamínicos e imidazólicos en pacientes con sospecha clínica de onicomycosis.

Comparación de dos metodologías. Hospital Carlos Andrade Marín, 2008

Correspondencia:

Dra. Aracely Vélez. E-mail: aracelyvelez68@yahoo.com

Dra. Betty Vélez. E-mail: drabettyvelezderma@gmail.com

204

Resumen

Introducción: El diagnóstico definitivo en pacientes con sospecha clínica de onicomycosis se realiza con KOH y microcultivo y se instituye el perfil de sensibilidad a antifúngicos como alilamínicos e imidazólicos. **Objetivo:** Determinar la prevalencia general de onicomycosis y agente causal en pacientes con sospecha clínica de enfermedad para confirmar diagnóstico y perfil de identificación de sensibilidad a derivados alilamínicos e imidazólicos. **Material y métodos:** Estudio epidemiológico, analítico, transversal que incluyó pacientes con sospecha diagnóstica de onicomycosis atendidos en la Consulta Externa de Dermatología del Hospital Carlos Andra-

Abstract

Context: The definitive diagnosis of clinical suspicion of onychomycosis in patients is performed with KOH (potassium hydroxide) and microculture, besides establishing the profile of sensitivity to antifungal agents such as allylamine and imidazole compounds. **Objective:** To determine the general prevalence of onychomycosis and causative agents in patients with clinical suspicion of the disease in order to confirm the diagnosis and the profile of identification of sensitivity to allylamine and imidazole derivatives. **Study Design:** Transversal analytic epidemiology study. **Location and subjects:** Patients at external consultation in dermatology at the "Carlos Andrade

de Marín, transferidos al Laboratorio de Micología para toma de muestra y aplicación de algoritmo de estudio y fungigrama con metodología manual y automatizada (MicroScan). Los resultados fueron registrados en un formulario específico para determinar diagnóstico definitivo y perfil de sensibilidad. **Resultados:** Fueron incluidos 174 pacientes con edad promedio de 58.6 ± 15.9 años; 55.7% de los casos correspondieron a mujeres. Se determinó la evolución de lesión ungueal en 56.6 meses y recidiva de 78.7%. Se identificaron factores de riesgo (tipo de calzado, uso de calcetines y exposición laboral a la humedad) y características clínicas: grosor aumentado (83.9%), color amarillo (39.7%), distrofia ungueal (78.2%), onicólisis (82.2%), paroniquia (6.3%) y pulvulencia (27%). La selección terapéutica incluyó: Imidazólicos (61.2%), alilaminas (37.6%) o ninguna opción (1.2%). A todos los pacientes se les practicó toma de muestra y KOH, 100% resultaron positivos, predominando 37.6% de levaduriformes. Se aplicó microcultivo y se encontró: dermatófitos 9.5%, dematiáceos 10.3%, levaduriformes 43.8% y mohos contaminantes 23.6%; y MicroScan para levaduriformes. La sensibilidad general fue 98.15, especificidad 62.5% y valores predictivo positivo 77.4% y negativo 92.6%. La prevalencia del microcultivo fue 87% y el MicroScan dio resultados positivo de 98.1% y negativo de 93.8%. El perfil de sensibilidad de terbinafina fue 60% para dermatófitos y fluconazol 50-70% para levaduriformes. La correlación clínica entre selección terapéutica y sospecha clínica muestra aserción diagnóstica y tratamiento efectuado; pero el diagnóstico clínico dermatológico requiere soporte de técnicas de KOH y cultivo para establecer efectividad y pronóstico de tratamiento. **Conclusiones:** La prevalencia de onicomicosis es 87.2% (IC_{95%} 82.9-91.4). Los agentes patógenos fueron: Levaduriformes (49.3%); *Penicillium* (22.7%) y dermatófitos (10.9%). El microcultivo continúa siendo específico para identificar microorganismos micóticos, contrastando con el MicroScan que es útil como complemento diagnóstico, prueba de ello es que 98% fue positivo en las cepas aisladas.

Marín" Hospital, and transferred to the Mycology Laboratory in order to take samples and apply the study algorithm. **Principal measures:** Applied to methodological principles, inclusion and exclusion criteria were used in order to select patients with diagnostic suspicion of onychomycosis. Samples from the lesion area were taken and study algorithms and standardized manual and automated (MicroScan) antifungal susceptibility test methodology applied. The results were recorded in a specific form in so as to establish the definite diagnosis and the sensitivity profile. A database in EXCEL and EPI-INFO softwares was instituted, and quantitative and qualitative variables established in order to perform an inferential analysis and a test for concordance. **Results:** In 174 patients, with an average age of 58.6 ± 15.9 years old, from whom the 55.7% was from the female sex. It was determined the nail in 56.6 months and a recurrence of the 78.7%. Risk factors were identified (such as kind of shoes, sock wearing, and labor exposition to humidity). Furthermore, the following clinical characteristics were determined: increased thickness (83.9%), yellow color (39.7%), nail dystrophy (78.2%), onycholysis (82.2%), paronychia (6.3%) and powdery or pulverulent residues (27%). The therapeutic selection included: imidazole compounds, 61.2%; allylamine compounds, 37.6%; and no option, 1.2%. All of them were subjected to sample taking and KOH, and the 100% was positive, with a prevalence of 37.6% of yeast-like fungi. A microculture was applied. It found a 9.5% of dermatophytes, a 10.3% of dematiaceous, a 43.8 of yeasts (unicellular fungi), and a 23.6% of mold contamination. MicroScan analysis was performed for yeasts. General sensitivity was of a 98.15%, specificity was of a 62.5%, the Positive Predictive Value (PPV) was of a 77.4%, and the Negative Predictive Value (NPV) was of a 92.6%. The prevalence of the microculture was of an 87%, and the MicroScan gave a 98.1% of Positive results, and a 93.8 of Negative results. The terbinafine sensitivity profile was of a 60% for dermatophytes, and it was between 50% and 70% in the case of fluconazole for yeasts. The clinical correlation between therapeutical selection and clinical suspicion shows diagnostic assertion and performed treatment, but the Dermatological Clinical Diagnostic (DCD) requires KOH supporting techniques and cultures in order to establish effectiveness and treatment prognosis. **Conclusions:** The prevalence of onychomycosis was of 87.2% (CI –Confidence Interval–_{95%} 82.9-91.4). The pathogenic agents were: yeasts (49.3%), *Penicillium* (22.7%), and dermatophytes (10.9%). Microculture continues to be specific for mycotic microorganism identification, in contrast to MicroScan, which is useful as a diagnostic complement. As a matter of fact, this process identified a 98% of positive cases in isolated strains.

Introducción

Las enfermedades micóticas adquiridas como padecimiento secundario por uso de fármacos inmunosupresores, aplicación de técnicas invasivas (catéteres intravenosos) y portadores de enfermedad primaria con inmunosupresión (diabetes, lupus eritematoso sistémico, etcétera) han aumentado considerablemente. Las más importantes son las micosis superficiales por la cantidad de consultas médicas y costos que generan; mientras que las sistémicas, además de afectar piel y faneras, involucran órganos cuya afección pone en riesgo la vida del paciente. Las onicomiasis son producidas por microorganismos *Dermatophytes* (*Trichophyton* y *Epidermophyton*) y no *Dermatophytes* (*Candida*), frecuentes en Ecuador, particularmente en zonas tropicales y subtropicales, donde 25% de micosis superficiales se asocian a factores de riesgo, entre ellos ocupación de la población, automedicación e indicaciones empíricas.

206

En el año 2006 se investigaron estas micosis en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM). Se detectó prevalencia en la institución, aislándose mayormente: *T. mentagrophytes* (10%), *T. tonsuras* (8.28%), *C. albicans* (5.9%) y *C. tropicalis* (3.55). El tratamiento está afectado por aparición de resistencia a los antifúngicos de uso frecuente, su relativa alta toxicidad y uso de antimicóticos en proceso de investigación. Todos estos parámetros aumentan la población susceptible de adquirir infección fúngica, ocasionan cambios en la epidemiología, agravamiento del diagnóstico ni tratamiento de las mismas; aún más si la elección terapéutica habitual no tiene evidencia del agente etiológico ni su sensibilidad/resistencia a drogas de uso habitual. En este contexto, es importante el papel de apoyo diagnóstico y decisión terapéutica dado por los laboratorios de micología.

Al carecer de estudios epidemiológicos nacionales que evidencien prevalencia del agente etiológico y perfiles de sensibilidad, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia del agente

etiológico, correlación clínica y perfil de sensibilidad a derivados alilamínicos (terbinafina) e imidazólicos (fluconazol) en pacientes con sospecha clínica de onicomiasis de la Consulta Externa de Dermatología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, así como comparar el desempeño de la metodología automatizada (MicroScan) frente al protocolo manual en el diagnóstico del agente causal.

Material y métodos

El estudio se basó en un diseño epidemiológico, analítico, transversal de periodo, que incluyó 174 pacientes seleccionados mediante muestreo secuencial aleatorio simple para universo infinito con variable cualitativa. Los sujetos reclutados se sometieron a evaluación clínica que incluyó recopilación de datos demográficos, factores de riesgo, descripción morfológica de las lesiones, realización de estudio de KOH *in situ*, definición de sospecha diagnóstica y tratamiento prescrito. Posteriormente, fueron remitidos al Laboratorio de Micología, donde se procedió a toma de muestra de la lesión e ingreso al algoritmo de análisis [aplicación de técnicas para cultivo, identificación y realización de fungigrama por protocolo manual y automatizado (MicroScan)]. Toda la información se recopiló en un formulario específico creado para ese efecto. Las herramientas estadísticas del software Excel 7.0 (Windows 95) realizó la creación de una base de datos y el Software Epi-Info 6.04b (CDC-Atlanta) permitió su análisis. Se crearon variables cuantitativas expresadas en promedios y desviaciones estándar y cualitativas en frecuencias simples y porcentajes. La prevalencia se manifestó en porcentajes, acompañada de su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}). Para el análisis inferencial de variables cuantitativas se empleó t de Student y para las cualitativas t de diferencia de proporciones; se aceptó como válido un nivel de significación de 95% (alfa = 0.05). La evaluación del método automatizado frente al método

manual se hizo con el test de concordancia de Kappa de Cohen; además, se evaluó sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo), considerando a la metodología manual como estándar de oro.

Resultados

Fueron estudiados un total de 174 pacientes con edad promedio de 58.6 ± 15.9 años (rango: 18-92); 55.7% (n = 97) de los casos correspondieron a mujeres. La distribución de edad para la muestra general se presenta en la figura 1.

El tiempo de evolución de la lesión ungueal fue en promedio de 56.6 meses (rango: 1-480); 78.7% (n = 137) de los sujetos señaló la condición de recidiva.

Los factores de riesgo individuales para desarrollo de onicomicosis se relacionaron con tipo de calzado, uso de calcetines y exposición laboral a la humedad (cuadro I).

Las características clínicas de las lesiones demostraron aumento del grosor en 83.9% de los casos estudiados; el color de uña predominante fue el amarillo en 39.7% (n = 69), distrofia ungueal se encontró en 78.2% (n = 136), en tanto que oni-

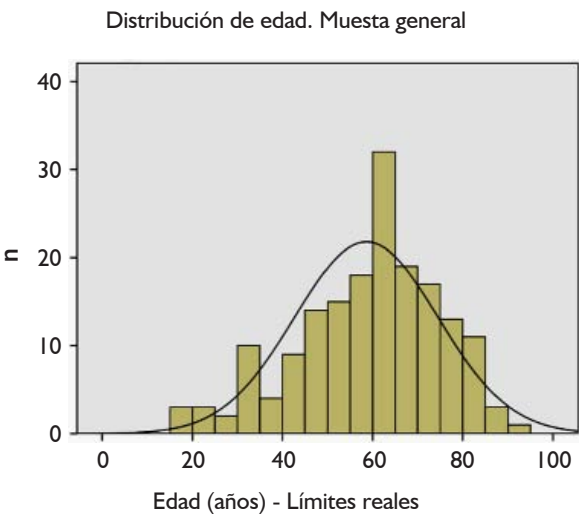


Figura 1. Distribución de la población estudiada de acuerdo con la edad.

Cuadro I. Factores de riesgo individuales para el desarrollo de onicomicosis.				
Tipo de calzado usado. Muestra general y por género.				
	Cuero %	Sintético %	Ambos %	
Muestra general	41.4	13.2	45.4	
Hombres	44.2	15.6	40.3	
Mujeres	39.2	11.3	49.5	
Tipo de calcetines. Muestra general y por género.				
	No usa %	Algodón %	Sintético %	Ambos %
Muestra general	3.4	32.2	20.7	43.7
Hombres	0.0	37.7	24.7	37.7
Mujeres	6.2	27.8	17.5	48.5
Exposición laboral a humedad. Muestra general y por género.				
	Con exposición %		Sin exposición %	
Muestra general	31		69	
Hombres	32.5		67.5	
Mujeres	29.9		70.1	

cólisis y paroniquia se observaron en 82.2 y 6.3%, respectivamente. Finalmente, pulvulurencia fue evidenciada en 27% (n = 47).

A todos los pacientes se les realizó KOH y todos resultaron positivos. El agente etiológico sospechado clínicamente, presencia de agentes levaduriformes, se registró en 37.6% (n = 91).

La selección terapéutica fue tratamiento con imidazólicos en 61.2% (n = 106) o con alilaminas (37.6%) ; en 1.2% (n = 2) no se seleccionó ninguna opción.

Realizado el microcultivo estándar, la prevalencia de onicomicosis fue de 87.2% (IC_{95%} 82.9-91.4).

La prevalencia de onicomicosis distribuida por sexo, edad, condición de recidiva y diferentes factores de riesgo estudiados, se presenta en el cuadro II.

Cuadro II. Prevalencia de onicomicosis (microcultivo) por diferentes factores de riesgo.

Factor de riesgo/ sexo	Prevalencia %	IC95%
Edad		
<60 años (n=78)	99.1	97-100
≥60 años (n=96)	99.2	97-100
Sexo		
Hombres (n=77)	100	Nc
Mujeres (n=97)	98.5	96-100
Condición de recidiva		
Sí (n=137)	98.2	96-100
No (n=37)	99.5	97-100
Uso de calzado sintético		
Sí (n=23)	100	Nc
No (n=151)	99.0	97-100
Uso de calcetines sintéticos		
Sí (n=36)	100	Nc
No (n=138)	98.9	97-100
Exposición laboral a la humedad		
Sí (n=54)	100	Nc
No (n=120)	98.8	97-100

Nc = no calculable

Cuadro III. Prevalencia del agente causal de onicomicosis (microcultivo). Muestra general.

Agente	Prevalencia		
	N	%	IC _{95%}
Dermatófitos	23	9.5	5.8-13.1
<i>T mentagrophytes</i>	13	6.2	2.9-9.5
<i>T tonsurans</i>	6	2.8	0.6-5.0
<i>T rubrum</i>	2	0.9	Nc
<i>T floccosum</i>	2	0.9	Nc
Dematiáceos	25	10.3	6.4-14.1
<i>Cladosporium</i>	13	6.2	2.9-9.5
<i>Cephalosporium</i>	12	5.7	2.6-8.8
Levaduriformes	106	43.8	37.5-50.0
<i>C tropicalis</i>	39	18.5	13.3-23.7
<i>C albicans</i>	33	15.6	10.7-20.5
<i>C parapsilosis</i>	11	5.6	10.7-20.5
<i>C pseudo tropicalis</i>	7	3.3	0.9-5.7
<i>C glabrata</i>	7	3.3	0.9-5.7
<i>Rhodotorula</i>	7	3.3	0.9-5.7
<i>Geotrichum candidum</i>	1	.5	---
<i>Phaeoelomyces</i>	1	.5	---
Mohos contaminantes	57	23.6	18.2-28.9
<i>Penicillium</i>	48	22.7	17.0-28.4
<i>Aspergillus</i>	6	2.8	0.6-5.0
Otros hongos	3	1.4	---

El total supera al n estudiado (n=174) por cuanto en varios casos se aisló más de un agente

208

La prevalencia de agente causal identificado en los pacientes con diagnóstico microbiológico de onicomicosis, se presenta en el *cuadro III*.

Para el análisis de concordancia diagnóstica de MicroScan™ frente al microcultivo estándar, se eliminaron del análisis la totalidad de mohos contaminantes (n = 71), resultando 140. Se considera al MicroScan únicamente validado para la identificación de levaduras. Por motivos de análisis, los resultados del microcultivo estándar son clasificados como positivos cuando se identificó hongos levaduriformes, y negativos aquellos en los que no hubo desarrollo o se aisló un patógeno diferente a levaduras.

La sensibilidad general para detección de levaduras del MicroScan frente al microcultivo estándar fue de 98.1%, con especificidad de 62.5% y valores predictivos positivo y negativo de 77.4 y 96.2%, respectivamente.

El perfil de sensibilidad para fluconazol y terbinafina, de acuerdo con la metodología usada, se muestra en los *cuadros IV a IX*.

Discusión

Las infecciones micóticas son sumamente frecuentes, sobre todo en zonas tropicales y subtropicales.³ La introducción de nuevos grupos de antifúngicos o nuevas formulaciones y su uso inadecuado han provocado el apareamiento de cepas resistentes, lo que dificulta tanto el diagnóstico como su tratamiento, especialmente porque en general la elección terapéutica no se ejecuta sobre la evidencia del agente etiológico y su sensibilidad/resistencia a drogas de uso habitual.

De los 174 pacientes incluidos en esta serie, se confirmó el diagnóstico de onicomicosis en 87.2% (n = 152); esta prevalencia coincide con la informada en estudios a nivel mundial.⁵⁰ La edad promedio de los sujetos fue 58.6 ± 15.9 años con predomi-

Cuadro IV. Perfil de sensibilidad a terbinafina, empleando macrodilución.

Agente	Terbinafina (macrodilución)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	8 (34.7)	10 (43.4)	5 (21.7)
<i>T mentagrophytes</i> (n=13)	3 (23.1%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)
<i>T tonsurans</i> (n=24)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
<i>T rubrum</i> (n=2)	2 (100%)	0	0
<i>E floccosum</i> (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0
Dermatiáceos (n=25)	10 (40)	9 (36)	6 (24)
<i>Cladosporium</i>	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)
<i>Cephalosporium</i>	6 (50%)	3 (25%)	3 (25%)
Levaduriformes (n=106)	33 (31.13)	55 (51.88)	18 (16.98)
<i>C tropicalis</i>	10 (25.6%)	24 (64.1%)	5 (12.8%)
<i>C albicans</i>	11 (33.3%)	15 (45.5%)	7 (21.2%)
<i>C parapsilosis</i>	3 (27.3%)	7 (63.6%)	1 (9.1%)
<i>C pseudotropicalis</i>	3 (42.9%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)
<i>C glabrata</i>	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)
<i>Rhodotorula</i>	4 (57.1)	3 (42.9%)	0
<i>Geotrichum candidum</i>	0	1 (100%)	0
<i>Phaeoelomyces</i>	0	1 (100%)	0

Cuadro V. Perfil de sensibilidad a fluconazol, empleando macrodilución.

Agente	Fluconazol (macrodilución)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	13 (56.5)	8 (34.7)	2 (8.69)
<i>T mentagrophytes</i>	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
<i>T tonsurans</i>	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
<i>T rubrum</i>	1 (50%)	1 (50%)	0
<i>E floccosum</i>	0	2 (100%)	0
Dermatiáceos (n=25)	10 (40)	9 (36)	6 (24)
<i>Cladosporium</i>	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
<i>Cephalosporium</i>	2 (16.7%)	5 (41.7%)	5 (41.7%)
Levaduriformes (n=106)	33 (31.13)	52 (49.05)	21 (19.8)
<i>C tropicalis</i>	9 (23.1%)	22 (56.4%)	8 (20.5%)
<i>C albicans</i>	15 (45.5%)	15 (45.5%)	3 (9.1%)
<i>C parapsilosis</i>	3 (27.3%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)
<i>C pseudo tropicalis</i>	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
<i>C glabrata</i>	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)
<i>Rhodotorula</i>	1 (14.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)
<i>Geotrichum candidum</i>	0	0	1 (100%)
<i>Phaeoelomyces</i>	0	1 (100%)	0

nio de pacientes entre 40 y 80 años. Las mujeres tuvieron mayor prevalencia (55.7%), relacionada con la mayor frecuencia de consulta médica por el efecto estético de la onicomicosis.^{48,51,52} El tiempo de evolución de la lesión fue de 56.6 meses, con un amplio rango (1 a 480 meses) relacionado con la evolución natural de la enfermedad. El porcentaje de recidiva fue de 78.7%.

Los factores de riesgo individuales para desarrollo de onicomicosis fueron: uso de calzado sintético y uso indistinto de calcetines de material sintético y algodón. Contrario a lo descrito en la literatura, el desarrollo de la enfermedad se asoció con exposición laboral a la humedad en 31% de población.

Entre los hallazgos clínicos más relevantes destacan: aumento de grosor (83.9%), onicólisis

(destrucción de la uña) (82.2%), distrofia ungueal (78.2%) y el color predominante amarillo (39.7%). En onicomicosis, la sospecha principal del agente etiológico fueron, en primer lugar, los dermatófitos y, en segundo, los levaduriformes, que se confirman con el examen micológico completo porque permite el aislamiento e identificación del agente causal.⁴⁸ El fármaco de elección fundamentalmente fue del grupo de los imidazólicos.

El diagnóstico clínico de onicomicosis es hecho con trivialidad; se prescriben tratamientos *a priori*, omitiendo el diagnóstico de laboratorio, el cual es importante para hacer el diagnóstico diferencial con otras afecciones de las uñas y para reconocer cuál es el agente causal.⁴³

El diagnóstico definitivo indicó que los principales agentes causales fueron los microorganismos levaduriformes, lo que difiere de los reportes mundiales donde *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton*

Cuadro VI. Perfil de sensibilidad a terbinafina, empleando microdilución.

Agente	Terbinafina (microdilución)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	11 (47.82)	6 (26.08)	6 (26.08)
<i>T mentagrophytes</i> (n=13)	7 (53.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)
<i>T tonsurans</i> (n=24)	2 (33.3%)	3 (50%)	1 (16.7%)
<i>T rubrum</i> (n=2)	1 (50%)	0	1 (50%)
<i>E floccosum</i> (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0
Dermatiáceos (n=25)	14 (56)	6 (24)	5 (20)
<i>Cladosporium</i>	7 (53.8%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
<i>Cephalosporium</i>	7 (58.3%)	2 (16.7%)	3 (25%)
Levaduriformes (n=106)	70 (66.03)	23 (21.69)	13 (12.26)
<i>C tropicalis</i>	28 (71.8%)	9 (23.1%)	2 (5.1%)
<i>C albicans</i>	19 (57.6%)	6 (18.2%)	8 (24.2%)
<i>C parapsilosis</i>	6 (54.5%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)
<i>C pseudo tropicalis</i>	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)
<i>C glabrata</i>	6 (85.6%)	1 (14.3%)	0
<i>Rhodotorula</i>	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0
<i>Geotrichum candidum</i>	1 (100%)	0	0
<i>Phaeacelomyces</i>	1 (100%)	0	0

Cuadro VII. Perfil de sensibilidad a fluconazol, empleando microdilución.

Agente	Fluconazol (microdilución)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	6 (26.08)	12 (52.17)	5 (21.73)
<i>T mentagrophytes</i>	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)
<i>T tonsurans</i>	2 (33.3%)	3 (50%)	1 (16.7%)
<i>T rubrum</i>	0	2 (100%)	0
<i>E floccosum</i>	0	1 (50%)	1 (50%)
Dermatiáceos (n=25)	9 (36)	11 (44)	5 (20)
<i>Cladosporium</i>	4 (30.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)
<i>Cephalosporium</i>	5 (41.7%)	6 (50%)	1 (8.3%)
Levaduriformes (n=106)	61 (57.54)	34 (32.07)	11 (10.37)
<i>C tropicalis</i>	23 (59%)	13 (33.3%)	3 (7.7%)
<i>C albicans</i>	18 (54.5%)	12 (36.4%)	3 (9.1%)
<i>C parapsilosis</i>	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0
<i>C pseudo tropicalis</i>	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
<i>C glabrata</i>	4 (57.1%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)
<i>Rhodotorula</i>	3 (42.9%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)
<i>Geotrichum candidum</i>	1 (100%)	0	0
<i>Phaeacelomyces</i>	1 (100%)	0	0

mentagrophytes son los responsables de 85-90% de la incidencia mundial. La mayor cantidad de microorganismos levaduriformes se atribuyó a que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio eran mayores de 60 años de edad, en quienes predominan las bajas defensas e inmunosupresiones que son factores adyuvantes para la aparición de micosis, incluso para la presentación de recidivas.⁴⁴

La fase preanalítica es crucial para establecer el diagnóstico correcto. Todas las muestras sometidas a prueba directa de KOH resultaron positivas (100%), predominando los microorganismos levaduriformes (37.6%).⁴⁸

El diagnóstico microbiológico es esencial para establecer la causa de las enfermedades infecciosas, y el diagnóstico micológico lo es para esclarecer la

etiología de las micosis. Se realizaron cultivos de Sabouraud para microorganismos levaduriformes y MycoGel para dermatófitos, a fin de confirmar el diagnóstico por germen causal.⁴⁶ Los aislamientos de los cultivos permitieron identificar y reaislar 43.8% de microorganismos levaduriformes, 9.5% de microorganismos dermatófitos, 10.3% de dermatiáceos y 23.6% de mohos, sin descartar que actualmente predominan las onicomicosis mixtas (dermatófitos y hongos filamentosos/dermatófitos y levaduras)⁶³

El microcultivo estándar es la prueba esencial (estándar de oro) que permite la identificación de aislamientos fúngicos a nivel de género y de especie. La compatibilidad de dermatófitos, mohos y agentes levaduriformes se hace con base en la determinación de características macromorfológicas (coloración de la colonia, disposición de elementos esporulados, halos de dispersión, etcétera) y micro-

Cuadro VIII. Perfil de sensibilidad a terbinafina, empleando halos de difusión.

Agente	Terbinafina (halos de difusión)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	14 (60.86)	8 (34.78)	1 (4.34)
<i>T mentagrophytes</i>	9 (69.2%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)
<i>T tonsurans</i>	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
<i>T rubrum</i>	2 (100%)	0	0
<i>E floccosum</i>	1 (50%)	1 (50%)	0
Dermatiáceos (n=25)	17 (68)	8 (32)	0
<i>Cladosporium</i>	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0
<i>Cephalosporium</i>	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0
Levaduriformes (n=106)	67 (63.2)	30 (28.3)	9 (8.49)
<i>C tropicalis</i>	23 (59%)	11 (28.2%)	5 (12.8%)
<i>C albicans</i>	15 (45.5%)	16 (48.3%)	2 (6.1%)
<i>C parapsilosis</i>	11 (100%)	0	0
<i>C pseudo tropicalis</i>	7 (100%)	0	0
<i>C glabrata</i>	6 (85.7%)	0	1 (14.3%)
<i>Rhodotorula</i>	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)
<i>Geotrichum candidum</i>	0	1 (100%)	0
<i>Phaeoelomyces</i>	1 (100%)	0	0

Cuadro IX. Perfil de sensibilidad a fluconazol, empleando halos de difusión.

Agente	Fluconazol (halos de difusión)		
	Sensible	Resistente	Intermedio
Dermatófitos (n=23)	15 (65.21)	8 (34.78)	0
<i>T mentagrophytes</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0
<i>T tonsurans</i>	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0
<i>T rubrum</i>	2 (100%)	0	0
<i>E floccosum</i>	0	2 (100%)	0
Dermatiáceos (n=25)	17 (68)	7 (28)	1 (4)
<i>Cladosporium</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0
<i>Cephalosporium</i>	8 (66.7%)	3 (25%)	1 (8.3%)
Levaduriformes (n=106)	74 (69.81)	24 (22.64)	8 (7.54)
<i>C tropicalis</i>	28 (71.8%)	6 (15.4%)	5 (12.8%)
<i>C albicans</i>	22 (66.7%)	10 (30.3%)	1 (3%)
<i>C parapsilosis</i>	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0
<i>C pseudo tropicalis</i>	7 (100%)	0	0
<i>C glabrata</i>	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
<i>Rhodotorula</i>	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0
<i>Geotrichum candidum</i>	1 (100%)	0	0
<i>Phaeoelomyces</i>	0	0	1 (100%)

morfológicas de las colonias a través de la tinción de Gram (macroconidios, microconidios, esporas, pseudomicelios, cabezas aspergílares, etcétera), a los que se suman claves de identificación morfológica y pruebas adicionales. El microcultivo clasifica un aislamiento como positivo cuando se identifican hongos levaduriformes y negativo aquel microcultivo en el que no hubo desarrollo o creció un microorganismo diferente a levaduriformes (hongos dermatófitos y dematiáceos).

La prevalencia general de onicomicosis encontrada fue 87.2% (IC_{95%} 82.9-91.4), dato no concordante con estudios de prevalencia porque varía a nivel mundial con incidencias del 2 a 13%, llegando a valores de hasta 48%.^{45,46,48}

La sensibilidad general para detección de levaduras del MicroScan frente a microcultivo estándar fue de 98.1%, con especificidad de 62.5%, valores predictivos positivo de 77.4% y negativo de 96.2%,

y razones de verosimilitud positiva y negativa de 2.6 y 0.03, respectivamente. Partiendo de este hallazgo, se pueden concluir sus razones de verosimilitud (*likelihood ratio*), resultando en una razón de verosimilitud positiva de 2.6; es decir que por cada tres diagnósticos positivos habrá un falso positivo. Por otro lado, la razón de verosimilitud negativa es de 0.03, es decir que por cada 32 verdaderos negativos, existe un falso negativo, lo que significa que este método permite confirmar ausencia de enfermedad, pero cuando se requiere confirmar enfermedad los casos positivos deben ser diferidos a microcultivo.

Respecto a la selección terapéutica en los casos sospechados, 61.2% (n: 106) recibió tratamiento con imidazólicos (fluconazol), terapia de elección para levaduriformes y dematiáceos. De los pacientes con sospecha clínica de onicomicosis ocasionada por dermatófitos, 37.6% recibió tratamiento con alilamínicos (terbinafina), compuesto que alcanza

concentraciones terapéuticas en uñas y piel, indicado especialmente en *tinea unguium*.^{18,46,47}

Para establecer el perfil de sensibilidad/resistencia de los agentes micóticos aislados, a diferencia de las técnicas usualmente utilizadas como las de halos de difusión, en este estudio se emplearon técnicas de macro y microdilución para imidazólicos (fluconazol) y alilaminicos (terbinafina).

El comportamiento de sensibilidad a la terbinafina determinó sensibilidades de 30 y 60% en dermatófitos, siendo la sensibilidad más alta la encontrada por halos de difusión; hallazgo que se repite al analizar el perfil de sensibilidad/resistencia en los dematiáceos, donde también la mayor tasa de sensibilidad se detectó con el uso de halos de difusión; mientras que en los levaduriformes tanto halos de difusión como microdilución mostraron sensibilidades similares.

La sensibilidad con fluconazol fue de 50 a 70% en los levaduriformes, con un comportamiento similar al encontrado para fármacos imidazólicos, siendo su sensibilidad más alta con halos de difusión. Igual sucedió al analizar el perfil de sensibilidad/resistencia en dematiáceos, cuya mayor tasa de sensibilidad se registró con los discos de difusión. En dermatófitos los halos de difusión y microdilución mostraron sensibilidades similares.^{18,24,26,46-48, 56-60,62}

Establecido el comportamiento de los niveles de sensibilidad en los microorganismos micóticos, se aplica la correlación clínica de la selección terapéutica basada en la sospecha clínica, determinándose que la mayoría de microorganismos aislados son hongos levaduriformes (106 cepas), acertándose el diagnóstico clínico con el tratamiento efectuado; por lo tanto se establece una correlación clínica segura, ya que 61% de pacientes recibió imidazólicos (fluconazol) como fármaco de elección para el tratamiento de este tipo de micosis.

Subsecuentemente se encontraron dematiáceos, gérmenes no registrados en la sospecha clínica inicial, que al ser identificados fueron sensibles a terbinafina y fluconazol, manifestando un comportamiento distinto, ya que son microorganismos

dimórficos y la elección terapéutica es indiferente hacia imidazólicos o alilaminicos.

La correlación clínica en los dermatófitos se instauró con la terbinafina, observando igualmente una correlación clínica acertada acorde a 47 y 60% de sensibilidad reportada con este fármaco para este tipo de microorganismos, lo que concuerda con lo referido a nivel mundial.⁶⁷⁻⁶⁹

Se encontraron cepas de contaminantes en 1.2% de pacientes con sospecha clínica, que no tuvo elección terapéutica, hecho atribuido principalmente a infecciones mixtas.

En conclusión, al no ser suficiente el diagnóstico clínico dermatológico es importante considerar el aporte del laboratorio mediante técnicas de KOH y cultivo, que son fundamentales para establecer la efectividad del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Referencias

1. Álvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia* 2004; 158: 181-186.
2. Arango M, Castañeda E. *Micosis Humanas, Procedimientos diagnósticos, Exámenes Directos*. 2a ed. Bogotá: Quebecor Word; 2003. 3: 34-47, 8: 102-105.
3. Arenas R. *Micología*. 2a ed. México: Interamericana; 2003.
4. Arenas R, Osejo D. Onicomycosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México. *Rev Mex Dermatol* 1997; 41 (5): 171-175.
5. Hainer BL. Dermatophyte infections. *Am Fam Phys* 2003; 67 (1).
6. Bolognia J et al. *Dermatología*. Madrid, España: 2004. p. 1023-1028, 1070-1073, 1175-1184.
7. Cantón E. Estado de las pruebas de sensibilidad *in vitro* para levaduras y hongos filamentosos. Esquemas del NCCLS y el EUCAST. Interpretación de los resultados.
8. Carrillo A. Antifúngicos tópicos en micosis superficiales, Revisiones Clínicas y estudios terapéuticos. *Actualidad Dermatológica*. Barcelona, España: 361-372. http://es.wikimedia.org/wiki/C%C3%B3digo_ATC.
9. Carrillo AJ, Torres JM, Mandrenys N, Gallach C. Actividad *in vitro* del flutrimazol y cotrimazol frente a *Candida*, hongos, dermatofitos y mohos oportunistas. *Actualidad Dermatológica*, 353-356. http://es.wikimedia.org/wiki/C%C3%B3digo_ATC_D.
10. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos, farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Ibero Micol* 2006; 23: 39-49.
11. Davise HL. *Medically important fungi a guide to identification*. Harper & Row Publishers; 1939. p. 35-40, 83-98, 115-122.
12. De Bedout C, Tabares A, Restrepo A et al. Especies de *Candida* aisladas de lesiones ungueales y su sensibilidad *in vitro* al fluconazol (1999-2001). *Rev A Col Dermatol* 2003; 11: 325-31.
13. De Vroey C, Desmet P, Mukamuranga ZQ, Li P et al. Further studies on the *in vitro* antifungal activity of amorolfine. *Mycoses* 1996; 36: 41-44.

14. DIFCO. Manual de Bacteriología (Recopilación de Técnicas). Madrid, España: Gráficas Mirasa; 1978. p. 231-260.
15. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. Clin Microbiol Rev 1997; 11: 415-429.
16. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofitos. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 6-10.
17. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 149 (suppl 65): 1-4.
18. Fernández B. Sensibilidad antifúngica de los dermatofitos. Tesis Doctoral. Unidad de Microbiología. Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Facultat de Medicina y Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili Reus, España 2005; 1-164. http://66.102.1.104/scholar?hl=en&lr=&q=cache:K22dQS_ADEgJ:www.tdx.cbuc.es/TESIS...
19. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in visiting physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. J AM Acad Dermatol 2000; 43: 244-248.
20. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. Int J Dermatol 2003; 42: 272-273.
21. Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: Epidemiology and clinical features. I J Dermatol 1999; 38 (suppl 2): 7-12.
22. Hoog GS, Guarro J, Figueras MJ, Gene J. Atlas of Clinical Fungi. 2nd ed. Utrecht, Holanda: CBS; 2000.
23. Jain S, Sehgal VN. Onychomycosis: An epidemio-etiological perspective. Int J Dermatol 2000; 39: 100-103.
24. Castellsague J, García-Rodríguez LA, Duque A, Perez S. Risk of serious skin disorders among users of oral antifungals: A population-based study -BMC-Dermatology 2002; 2: 14.
25. Cantón LE, Martín EM, Espinel A. Pruebas estandarizadas para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 84: 607, 3050-3056.
26. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de Micología Médica. 9a ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
27. Linares M, Solís F. Identificación de levaduras. Rev Ibe Micol 2006; 11: 1-18.
28. Made Behring. Panel para identificación rápida de levaduras. Manual de Utilización; 2005. p. 1-3.
29. Martín E, Cantón E, Espinel A. Otros métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. Rev Iber Micol 2006; 84: 607-3050-6.
30. Mendes-Giannini MJ, Melhem MSC. Fungos. In: Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.
31. Microbiology. Manual Merck; 2000.
32. Minami PS. Micología: Métodos Laboratoriais de Diagnóstico das Micoses. São Paulo: Ed Manole Ltda; 2003.
33. Padilla MC, Bengoa B. Onicomicosis por mohos. Rev Mex Dermatol 2004; 48: 237-241.
34. Pernán JE, Martín E, Rubio R. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Nuevos antifúngicos: Equinocandinas. Rev Ibe Micol 2001.
35. Pontón J, García M, López R. Diagnóstico basado en métodos independientes del cultivo. Rev Iber Micol 2006; 84-607-3050-6.
36. Rezusta A et al. Fundamentos básicos para el diagnóstico micológico. Rev Iber Micol; p. 1-19.
37. Rodríguez J. Micología Médica. ICAAC; 2004. p. 3-11, 40-57, 64.
38. Tapia C, González P, Pereira A et al. Susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* recuperadas de pacientes con SIDA y candidiasis orofaríngea y esofágica. Experiencia con Etest. Rev Med Chile 2003; 131: 515-519.
39. Ulloa M, Díaz M, Silva V, Cruz M. Manual de Diagnóstico Microbiológico, Universidad de Chile, Facultad de Medicina, ICBM. Programa de Microbiología, Micología; 2002. p. 99-137.
40. Williams HC. The epidemiology of onychomycosis in Britain. Br J Dermatol 1993; 129: 101-109.
41. Zuluaga A, Bedoutb C, Tabares A et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). Ver Med Cutan Ibero Latinoam 2005; 33 (6): 251-256.
42. Zuluaga A, Tabares A M, Arango M et al. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomicosis. Rev Asoc Col Dermat 2001; 9: 593-599.
43. Salas I. Revista del Colegio Microbiólogos y Químicos de Costa Rica 2005; 11 (5).
44. Berger T et al. Onicomicosis. Nuevas Terapéuticas Vol 10 (4): 18 a 27.
45. Llambich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 127-129.
46. Balleste R, Mousques N, Gezuele-Onicomicosis E. Revisión del tema. Rev Med Urug 2003; 19: 93-106.
47. Córdoba S. Actualización-onicomicosis: Diagnóstico y manejo terapéutico. Nueva Dermis Revista 2006; 4.
48. Marcano-Onicomicosis C. Cap 63.
49. Sampaio S, Rivitti E. Dermatología. 2a ed. Edit Artes Médicas: 2001; 42: 523-525.
50. Llambich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 127-129.
51. Campbell AW, Anyanwu EC, Moran M. Evaluation of the drugs treatment and persistencie of anicomycosis. Scientific Wordl J 2004; 31: 760-777.
52. Bokhari MA, Hussain I, Jahangir M, Haroon TS, Aman S. Onychomycosis in Lahore, Pakistan. Inter J Dermatol 1999; 38: 591-595.
53. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Non dermatophic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. Mycoses 2000; 43: 29-33.
54. Sierra X. Micosis ungueales: Onicomicosis por dermatofitos. Actualidad dermatológica.
55. Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis in Denmark: Prevalence of fungal nail infection in general practice. Mycoses 2004; 47: 131-135.
56. Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, Mellado E, Monzón A. Presente y futuro de la micología médica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21 (supl 2): 75-80.
57. Llambich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 127-129.
58. Infecciones Fúngicas Superficiales. <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatoofit/CLdermatofit.html> (Accesada: 17/08/2009).
59. Del Vecchio J. Tratamiento actual de la onicomicosis. <http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL30.htm> (Accesada: 17/08/2009).
60. Rosiris J, Cermeño V, Torres-Rodríguez JM. Sensibilidad de hongos miceliares dermatófilos a diez antifúngicos empleando un método de difusión en agar. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 113-117.
61. Cuenca EM, Gadea GI, Martín ME, Pemán GJ, Pontón J, Rodríguez TJL. Procedimientos en microbiología clínica. Diagnóstico microbiológico y de la micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos; 2006.
62. Larruskain GJ. Onicomicosis: Diagnóstico y Tratamiento. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 32, No 3/2008.
63. Ellis DH, Watson AB, Marley JE, Krajden S. Non dermatophytes in onychomycosis of the Toenails. Br J Dermatol 1997; 136-490-3.

64. Mellado E, Cuenca M, Rodríguez TJL. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos.
65. Rojas OC. Método de microdilución para estudios de sensibilidad *in vitro* en hongos filamentosos. Sociedad Venezolana de Microbiología. Capítulo Sucre XXIX Jornadas Venezolanas de Microbiología "Dr. Vidal Rodríguez Lemoine". Cumaná, 9 al 11 de Noviembre de 2005.
66. Rodríguez-Tudela JL et al. Presente y futuro de la micología médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (supl 2): 75-80.
67. Rosiris J, Cermeño V, Torres-Rodríguez JM. Sensibilidad de hongos miceliares dematiáceos a diez antifúngicos empleando un método de difusión en agar. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 113-117.
68. Mellado E et al. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. Puesta al día en Métodos Microbiológicos para el Diagnóstico Clínico; Cap 7. p. 50.
69. Murray PR, Pfaller MA. Sensibilidad y resistencia de la terbinafina. *Microbiología Médica*; 733-775.
70. Ryder N, Wagner S, Leitner I. *In vitro* activities of terbinafine against coetaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998; 1057-1061.
71. Bête da Silva Barros ME, de Asis Santos E, Soares HJ. Evaluation of susceptibility of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* Clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI micro dilution method (M38-A). *J Med Microbiol* 2007; 56: 514-518.
72. Rogers K. Antifungal susceptibility of non-albicans *Candida* species causing fingernail onychomycosis. *J New Zealand Med Assoc* 2004; 117 (1201).
73. Chanussot C, Arenas R. Infección micótica plantar e interdigital en pacientes con onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 118-121.
74. Rugeles MJ, Librado J, Jaramillo E, Orozco B, Estrada S, Ospina S. Etiología y características clínicas de la onicomicosis en un grupo de pacientes inmunodeprimidos. *Rev Infect* 7-13.
75. Amalia del Palacio, Margarita Garau y María Soledad Cuétara-Tratamiento actual de las Dermatofitosis-Rev. Iberoam. Micol. 2008, 19, 68-71.
76. Vásquez del Mercado E, Arenas R. Onicomicosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos. *Gac Med Mex* 2008; 144 (1).
77. Fuentes RD. Epidemiología y diagnóstico clínico-etiológico de onicomicosis en un centro médico universitario (Junio 97-Mayo 99). *Dermatología Peruana* 2000; 10 (1).
78. Onicomicosis. Causas y Tratamientos. <http://www.editum.org/autor=-.html>