

## Artículo original

## Frecuencia de onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos en un hospital de tercer nivel

Luis J Méndez Tovar,<sup>3</sup> Patricia Manzano Gayosso,<sup>1</sup> Ramón Antonio Rangel Berruecos,<sup>2</sup> Israel Silva González,<sup>4</sup> Francisca Hernández Hernández,<sup>1</sup> Rubén López Martínez<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** las onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos han aumentado su frecuencia en los últimos años y se asocian con falla terapéutica por resistencia a los antifúngicos.

**Objetivo:** determinar la frecuencia y sensibilidad antifúngica de hongos filamentosos no dermatofitos aislados de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

**Material y métodos:** estudio prospectivo observacional que incluyó a 150 pacientes adultos, de uno u otro género, atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. El criterio de inclusión fue que los pacientes tuvieran distrofia ungueal sugestiva de onicomiosis. A los pacientes se les realizó examen microscópico directo y cultivo. Los dermatofitos y otros hongos filamentosos se identificaron por estudio morfológico y las levaduras por pruebas fisiológicas. Los hongos filamentosos no dermatofitos se cultivaron por triplicado y se determinó su sensibilidad a diversos antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y anfotericina B, por el método E-test.

**Resultados:** de los 150 pacientes estudiados, el examen directo fue positivo en 94, de los cuales 44 (46.8%) tuvieron cultivos positivos: 4 hongos filamentosos no dermatofitos, 24 levaduras y 16 dermatofitos. Los aislamientos de hongos filamentosos no dermatofitos correspondieron a los géneros: *Bipolaris spicifera*, *Penicillium* sp, *Fusarium* sp y *Fonsecaea* sp. La prueba de sensibilidad se realizó sólo con los aislamientos de *Penicillium* y *B. spicifera*; el primero mostró resistencia a todos los antifúngicos probados, mientras que el segundo fue sensible a todos ellos.

**Conclusiones:** la frecuencia de infección por hongos filamentosos no dermatofitos fue de 4.2%, cifra que consideramos baja. Se observó correlación entre la respuesta terapéutica en dos pacientes y la prueba de sensibilidad a antifúngicos *in vitro*.

**Palabras clave:** onicomiosis, dermatofitos, hongos filamentosos no dermatofitos.

### ABSTRACT

**Background:** The frequency of onychomycosis by non-dermatophyte molds has shown an increase in the last years and disease is associated with therapeutic failure by antifungal resistance.

**Objective:** To determine the frequency and antifungal sensitivity of non-dermatophyte molds isolated from patients assisted at Specialty Hospital, National Medical Center Siglo XXI, IMSS, Mexico City.

**Material and methods:** A prospective and observational study was done including 150 adult patients, male and female, attended at external consultation of Specialty Hospital, National Medical Center Siglo XXI, IMSS, Mexico City. Inclusion criteria was that patients had ungueal dystrophy suggesting onychomycosis. All patients were submitted to direct microscopic examination and culture. The dermatophytes and non-dermatophyte molds were identified by morphological study and yeasts by physiological tests. The non-dermatophyte molds were cultured in triplicate and antifungal susceptibility by E-test to ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and amphotericine B were performed.

**Results:** From 150 patients studied, the direct examination was positive in 94 (62.6%), of which 44 (46.8%) had positive culture: 4 non-dermatophyte molds, 24 yeast and 16 dermatophytes. Isolates non-dermatophyte molds corresponded to *Bipolaris spicifera*, *Penicillium* sp, *Fusarium* sp, and *Fonsecaea* sp. The susceptibility test was performed only to *Penicillium* and *B. spicifera*, the first one showed resistance to all antifungal agents, whereas the second one was sensitive to all of them.

**Conclusions:** The frequency of onychomycosis by non-dermatophyte molds was 4.25%, a low number in our consideration. In the present study a correlation between the therapeutic response in two patients and the antifungal susceptibility test *in vitro* was observed.

**Key words:** onychomycosis, dermatophytes, non dermatophytes molds.

<sup>1</sup> Laboratorio de Micología Médica, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>2</sup> Práctica privada.

<sup>3</sup> Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología.

<sup>4</sup> Laboratorio Central. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

330, colonia Doctores, CP 06725, México, DF. Correo electrónico: ljmendez@alestra.net.mx

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Rangel-Berruecos RA, Silva-González I y col. Frecuencia de onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos en un hospital de tercer nivel. Dermatol Rev Mex 2013;57:235-239.

Correspondencia: Dr. Luis J Méndez Tovar. Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc,

La onicomicosis es una afección de elevada frecuencia en todo el mundo. En Europa afecta, incluso, a 27% de la población.<sup>1</sup> En Estados Unidos la frecuencia es de 13.8%,<sup>2</sup> mientras que en Canadá la prevalencia se estima en 8%.<sup>3</sup> En México, de acuerdo con el Primer Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Micosis Superficiales, en 2001 las onicomicosis representaban 30% de ese grupo de micosis y 50% de todas las afecciones ungueales; de este porcentaje 90% correspondía a las uñas de los pies.<sup>4</sup> En un trabajo reciente realizado en 2,084 pacientes con dermatofitosis atendidos en tres hospitales de la Ciudad de México, 60% correspondió a onicomicosis.<sup>5</sup>

Los agentes etiológicos incluyen tres grupos: 1) dermatofitos, que son los más frecuentes; 2) levaduras, que frecuentemente se asocian con inmunodepresión o con enfermedades endocrinológicas, como la diabetes mellitus y 3) hongos filamentosos no dermatofitos (también conocidos como mohos).

En las últimas décadas, en muchas partes del mundo se han publicado casuísticas de onicomicosis por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos. El intervalo de afección es variable, desde 1.49% en México hasta 22% en la India.<sup>6-10</sup>

Los agentes etiológicos son numerosos y cada nueva casuística agrega una o dos especies más al registro. Los agentes reportados con mayor frecuencia son *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp y *Acremonium* spp.<sup>10-13</sup>

Además de la importancia epidemiológica de la identificación correcta de los agentes, desde el punto de vista clínico, se ha señalado en repetidas ocasiones que las micosis por hongos filamentosos no dermatofitos son resistentes a los tratamientos sistémicos y, en consecuencia, frecuentemente se asocian con falla terapéutica.<sup>12,14</sup>

Los fracasos terapéuticos en las onicomicosis de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS (19.4%) se atribuyen a la comorbilidad inducida por inmunodepresión; en otros casos se atribuyen a la resistencia antimicótica previamente documentada de los aislamientos;<sup>15,16</sup> sin embargo, en estos pacientes no se ha investigado la frecuencia de hongos filamentosos no dermatofitos causantes de onicomicosis que pudiera incrementar el número de fracasos terapéuticos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional que incluyó a 150 pacientes adultos, de uno u otro género, atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. El criterio de inclusión fue que los pacientes tuvieran distrofia ungueal sugerente de onicomicosis. A todos se les tomaron escamas de las uñas. Con una parte de la muestra se realizó examen directo con hidróxido de potasio al 15%; otra parte se sembró en agar dextrosa Sabouraud y agar dextrosa Sabouraud adicionado con antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida). Los cultivos se incubaron a 25°C durante 15 días y se revisaron cada tres días para detectar crecimiento. Cuando los cultivos estaban mezclados, se realizaron resiembra para obtener cultivos puros e identificarlos por morfología o, en caso necesario, pruebas fisiológicas. En los aislamientos de hongos filamentosos no dermatofitos, el cultivo se llevó a cabo por triplicado. Finalmente, a los hongos filamentosos no dermatofitos se les estudió la sensibilidad antifúngica a ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y anfotericina B por el método E-test.

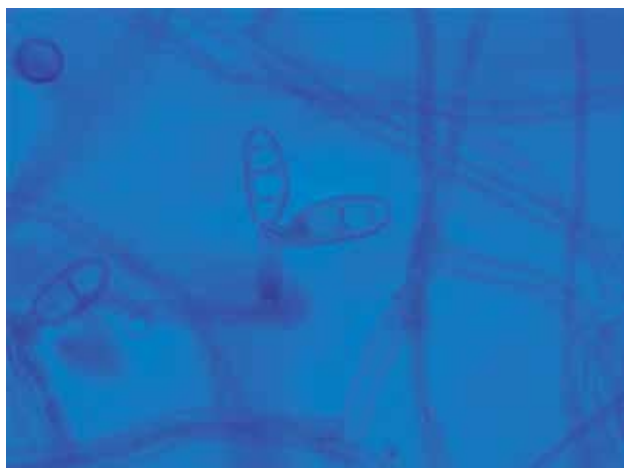
## RESULTADOS

De los 150 pacientes estudiados, el examen directo mostró estructuras fúngicas en 94 (62.6%), de los cuales en 75 casos se observaron filamentos y en 19 levaduras. A partir de las muestras se obtuvieron 44 (46.8%) cultivos positivos: 24 (25.5%) desarrollaron levaduras, de las que predominaron *C. parapsilosis* y *C. albicans* (nueve y seis casos respectivamente); en 16 (17.02%) se desarrollaron dermatofitos (*Trichophyton rubrum* en 11 casos); de 4 muestras (4.25%) se desarrollaron hongos filamentosos no dermatofitos: *Bipolaris spicifera* (Figura 1), *Fusarium* sp, *Fonsecaea* sp, *Penicillium* sp (Cuadro 1). De los 94 pacientes con examen directo positivo, 50 tuvieron cultivos negativos (53.2%).

En relación con la localización de la infección y el agente etiológico, las levaduras se observaron principalmente en las uñas de las manos (66%); los dermatofitos casi exclusivamente en las uñas de los pies (93.7%) y los hongos filamentosos no dermatofitos afectaron sólo las uñas de los pies de varones.

Debido a que los cultivos de *Fusarium* y *Fonsecaea* no se desarrollaron en las resiembra sobre agar dextrosa





**Figura 1.** *Bipolaris spicifera*. Conidios oscuros, septados, cilíndricos, con ápex redondeado, originados a partir del cuello estrecho de un conidióforo y dispuestos en zig-zag (tinción con azul de algodón, 1,000 X).



**Figura 2.** Prueba de sensibilidad a antifúngicos por el método E-test del aislamiento de *Penicillium* sp. La concentración mínima inhibitoria para los diferentes antifúngicos fue la siguiente: ketoconazol, 32 µg/mL; itraconazol, 8 µg/mL; voriconazol, 8 µg/mL; posaconazol, 2 µg/mL; anfotericina B, 32 µg/mL. Estos valores indican resistencia a todos los antifúngicos probados.

**Cuadro 1.** Géneros y especies de los agentes aislados de las onicomicosis

Agente	Núm. de aislamientos
<b>Levaduras (24 casos)</b>	
<i>Candida parapsilosis</i>	9
<i>C. albicans</i>	6
<i>C. tropicalis</i>	2
<i>Candida</i> sp	4
<i>Trichosporon</i> sp	3
<b>Dermatofitos (16 casos)</b>	
<i>Trichophyton rubrum</i>	11
<i>T. mentagrophytes</i>	4
<i>T. tonsurans</i>	1
<b>Hongos filamentosos no dermatofitos (4 casos)</b>	
<i>Bipolaris spicifera</i>	1
<i>Fusarium</i> sp	1
<i>Penicillium</i> sp	1
<i>Fonsecaea</i> sp	1



**Figura 3.** *Bipolaris spicifera* sometida a estudio de sensibilidad a antifúngicos por el método E-test. La concentración mínima inhibitoria para los diferentes antifúngicos probados fue: ketoconazol, 0.50 µg/mL; itraconazol, 0.125 µg/mL; voriconazol, 0.19 µg/mL; posaconazol, 0.47 µg/mL; anfotericina B, 0.064 µg/mL. Estos valores indican sensibilidad a todos los antifúngicos.

Sabouraud ni en agar harina de maíz, los estudios de sensibilidad a antifúngicos por la técnica E test<sup>®</sup> se hicieron sólo para *Bipolaris spicifera* y *Penicillium* sp. El primero de ellos fue sensible a todos los antifúngicos probados (Figura 2), mientras que *Penicillium* sp fue resistente (Figura 3).

El paciente con infección por *Fusarium* se curó con un tratamiento de cinco ciclos de itraconazol en pulsos de 400 mg/día durante siete días con descansos de tres semanas y

destrucción química de la uña con vaselina/urea al 40%. El paciente con onicomiosis por *Fonsecaea* no regresó para seguimiento de la infección.

## DISCUSIÓN

Las onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos son un área de interés en la micología médica actual. Durante muchos años los estudios micológicos se enfocaron únicamente en los dermatofitos y las levaduras; sin embargo, a partir del decenio de 1980, los reportes de infecciones por diversos hongos filamentosos se incrementaron notablemente,<sup>17,18</sup> de tal manera que en 1991, el Comité de Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal sugirió que las infecciones ungueales por dermatofitos deberían llamarse *tinea unguium*; candidosis ungueal cuando el agente sea una levadura del género *Candida*, y onicomiosis causada por "x" hongo cuando el agente etiológico sea un hongo diferente.<sup>19</sup> Actualmente, además de los hongos hialinos o dematiáceos mencionados como frecuentes, se han publicado casos de infecciones ocasionadas por hongos mucorales<sup>20</sup> y también por formas sexuales de hongos filamentosos, como *Emericella quadrilineata* cuyo anamorfo es *Aspergillus tetrazonus*.<sup>21</sup>

Diversos autores han observado que las infecciones por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos son resistentes a los tratamientos;<sup>14</sup> *Penicillium* sp se ha reportado como agente de onicomiosis y asociado con falla terapéutica.<sup>13</sup> En el caso de infección ungueal con *Penicillium* sp, incluido en este estudio, el tratamiento consistió en pulsos de itraconazol durante cuatro meses sin mejoría, y sólo se logró su curación destruyendo químicamente la uña con compuestos a base de urea y tratamiento sistémico con 200 mg diarios de itraconazol durante tres meses. Cuando la uña inició su crecimiento, se indicó la aplicación de ciclopiroxolamina en laca dos veces por semana.

*Bipolaris spicifera* se ha reportado como agente causal de micosis superficiales en pacientes inmunodeprimidos y en personas inmunocompetentes, generalmente con buena respuesta al tratamiento.<sup>22,23</sup> En este estudio, el paciente infectado con este agente tuvo buena respuesta al tratamiento con cuatro pulsos de itraconazol.

La frecuencia de onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos en el Hospital de Especialidades del

Centro Médico Nacional fue baja (4.2%) comparada con otras casuísticas latinoamericanas, como la de Escobar y Carmona-Fonseca, quienes encontraron que de 4,621 casos de infección micótica de las uñas, 310 (12.4%) fueron causados por hongos filamentosos no dermatofitos.<sup>24</sup> Es probable que la baja frecuencia de onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos se deba a que la mayoría de los pacientes atendidos en este hospital son empleados con poco contacto con los hongos ambientales contaminantes.

En conclusión, consideramos que la frecuencia de onicomiosis por hongos filamentosos no dermatofitos de 4.2% obtenida en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional es baja y no es la causa del incremento en el número de fallas terapéuticas de onicomiosis. En los casos de onicomiosis por *Penicillium* sp y *B. spicifera*, se observó una correlación entre la respuesta terapéutica en los pacientes y los resultados de sensibilidad a antifúngicos *in vitro*.

*Agradecimientos.* A la Facultad de Medicina, por el apoyo financiero a través del presupuesto otorgado a la Dra. Patricia Manzano-Gayosso. Proyecto registrado en la División de Investigación, clave 074-2011.

## REFERENCIAS

1. Effendy I, Lecha M, Feuillade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R; European Onychomycosis Observatory. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(Suppl 1):8-12.
2. Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:641-648.
3. Gupta AK, Jain HC, Lynde ChW, MacDonal P, et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:244-248.
4. Arenas R, Bonifaz A, López Martínez R, Estrada R y col. Revisión del 1er Consenso Nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis superficiales. *Fac Med UNAM* 2001:1-64.
5. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, Méndez-Tovar LJ. Dynamics of dermatophytosis frequency in Mexico: an analysis of 2084 cases. *Med Mycol* 2010;48:476-479.
6. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:415-429.
7. Ramani R, Srinivas CR, Ramani A, Kumari TG, Shivananda PG. Molds in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1993;32:877-878.



8. Lym JT, Chua HC, Goh CL. Dermatophyte and non-dermatophyte onychomycosis in Singapore. *Australas J Dermatol* 1992;33:159-163.
9. Clayton YM, Hay RJ. Epidemiology of fungal skin and nail diseases: roundtable discussion held at Dermatology 2000, Vienna, 17 may 1993. *Br J Dermatol* 1994;130:9-11.
10. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol* 2007;17:70-72.
11. López-Jodra O, Torres-Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:S11-S5.
12. Bokhari MA, Hussain I, Jahangir M, Haroon TS, et al. Onychomycosis in Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 1999;38:591-595.
13. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: Clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-224.
14. Baudraz-Rosset F, Ruffieux C, Lurati M, Bontems O, Monod M. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. *Dermatology* 2010;220:164-168.
15. Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Velásquez-Hernández V, Millan-Chiu B y col. Resistencia a compuestos azólicos de aislamientos clínicos de *Trichophyton* spp. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:320-322.
16. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Med Mex* 2008;144:23-26.
17. Vélez H, Díaz F. Onychomycosis due to saprophytic fungi. Report of 25 cases. *Mycopathologia* 1985;91:87-92.
18. Escobar ML, Santamaría L, Díaz F. Dermatomicosis de etiología mixta y por mohos ambientales. *Biomédica* 1985;5:74-77.
19. Nomenclatura de las enfermedades fúngicas. En: Informe y Recomendaciones del Subcomité de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (SIMHA-ISHAM) 1991. *Rev Iberoam Micol* 1992;9:4-34.
20. Pavlovi MD, Bulaji N. Great toenail onychomycosis caused by *Syncephalastrum racemosum* *Dermatology Online J* 2006;12:7.
21. Gugnani HC, Vijayan VK, Tyagi P, Sharma S, et al. Onychomycosis due to *Emericella quadrilineata*. *J Clin Microbiol* 2004;42:914-916.
22. Robb CW, Malouf PJ, Rapini RP. Four cases of dermatomycosis: superficial cutaneous infection by *Alternaria* or *Bipolaris*. *Cutis* 2003;72:313-316.
23. Bilu D, Movahedi-Lankarani S, Kazin RA, Shields C, Moresi M. Cutaneous *Bipolaris* infection in a neutropenic patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Cutan Med Surg* 2004;8:446-449.
24. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:6-10.

#### Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas, apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México, tiene como sede al prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos, afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es la siguiente: <http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

#### Misión y Visión de la FDA

"Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos y con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social."

"Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social."