



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNÁRDO SEPÚLVEDA@
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD ANTIMICÓTICA POR EL METODO E. TEST DE CEPAS
DE DERMATOFITOS AISLADAS DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES

TESIS DE POSGRADO
QUE PRESENTA

VERÓNICA VELAZQUEZ HERNANDEZ
PARA OBTENER
EL TITULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Luis Javier Méndez Tovar

Co-asesora de tesis
Dra. Patricia Manzano Gayosso

Febrero 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Leonor A. Barile Fabris.
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación en salud
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda
Centro Médico Nacional Siglo XXI I.M.S.S

Dra. Adriana E. Anides Fonseca
Jefe del Servicio de Dermatología y Micología Médica
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Dermatología

Dr. Luis Javier Méndez Tovar
Director de Tesis

Dra. Patricia Manzano Gayosso

Co-asesora de Tesis
Laboratorio de Micología.
Facultad de Medicina UNAM

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana E. Anides Fonseca
Por la confianza y apoyo brindado durante la residencia

Al Dr. Luis Javier Méndez Tovar
Por su asesoría y ayuda incondicional, sin las cuales no hubiera
sido posible realizar este proyecto

A mis maestros

Dr. Alfredo Arévalo, Dra Lilita Serrano, Dr. Roberto Blancas y
Dr. Aarón Vázquez por todas sus enseñanzas, y porque contribuyeron
significativamente en mi formación como residente.

A TODOS ELLOS MUCHAS GRACIAS

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mis dos pequeños hijos, Alejandro y Jessica que son mi gran orgullo y lo más valioso que Dios me ha dado.

A tí, Alejandro, por todo el amor, apoyo y comprensión, que me has dado porque sin ti no hubiera culminado una de mis más grandes metas
Te amo.

A mis padres y hermanos, por su apoyo y amor incondicional

A Dios, por darme la vida y salud, además de permitirme la realización como esposa, madre y profesionalmente.

RECONOCIMIENTOS.

Este trabajo fue realizado en pacientes del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Las cepas aisladas se procesaron en el laboratorio de Diagnóstico Micológico del mismo hospital. El estudio de sensibilidad contó con el apoyo económico para la compra de material y reactivos de la Universidad Nacional Autónoma de México con el número de Registro:

PAPIIP: IN 215302 – 2

CONTENIDO

Rubricas	I
Contenido	II
Indice general	III
Abreviaturas	IV
Agradecimientos	V
Dedicatoria	VI
Reconocimiento	VII
Resumen	VIII

INDICE GENERAL

PARTE 1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICION	1
1.2. HISTORIA	1
1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	
1.3.1. Distribución geográfica	5
1.3.2. Fuente de infección	7
1.3.3. Vía de entrada	10
1.3.4. Sexo y Edad	11
1.3.5. Ocupación	11
1.3.6. Periodo de incubación.....	11
1.3.7. Frecuencia	11
1.4. FISIOPATOGENIA	12
1.5. VARIEDADES CLINICAS	
1.5.1. Dermatofitosis superficiales	15
1.5.1.1. Tiña de la cabeza	15
1.5.1.2. Tiña del cuerpo	18
1.5.1.3. Tiña inguinal.....	17
1.5.1.4. Tiña de los pies	20
1.5.1.5. Tiña de las manos.....	21
1.5.1.6. Tiña imbricada	21
1.5.1.7. Onicomycosis	22
1.5.2. Dermatofitosis profundas	25
1.5.2.1. Tiña de la barba	25
1.5.2.2. Favús	25
1.5.2.3. Granuloma tricofítico	25
1.5.2.4. Seudomicetoma	26
1.6. DIAGNÓSTICO	
1.6.1. Estudio micológico	27
1.6.1.1. Examen directo	27
1.6.1.2. Cultivo	28
1.6.2. Luz de Wood	28
1.6.3.Histopatología	29
1.7. TRATAMIENTO.	
1.7.1. Tratamiento por topografía	30
1.7.1.1. Tiña de la cabeza	30

1.7.1.2. Tiña de la piel lampiña	31
1.7.1.3. Onicomycosis	32
1.8. RESISTENCIA ANTIFUNGICA	36

PARTE 2. INVESTIGACION

2.1. Planteamiento del problema	38
2.2. Hipótesis	38
2.3. Objetivos	
2.3.1. General	39
2.3.2 Específico	39
2.4. Material y métodos	39
2.5. Procedimientos	40
2.6. Resultados	43

PARTE 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

3.1. Discusión	40
3.2. Conclusiones	42
Bibliografía	46

INDICE DE CUADROS, GRAFICAS Y FIGURAS

Cuadro 1. Tipos de dermatofitos según el mecanismo de transmisión	7
Cuadro 2. Clasificación de dermatofitosis	14
Cuadro 3. Rango normal para medir la sensibilidad antifúngica	42
Cuadro 4. Distribución de géneros y especies	42
Gráfica 1. Distribución por sexo	44
Gráfica 2. Distribución por edad	45
Gráfica 3. Distribución de cepas por topografía	45
Gráfica 4. Porcentaje de resistencia antifúngica	47
Gráfica 5. Distribución de cepas resistentes	47
Fig. 1.	43
Fig. 2.	43

ABREVIATURAS

CFM	Concentración fungicida mínima
CMI	Concentración mínima inhibitoria
HE	Hospital de Especialidades
KOH	Hidróxido de potasio
RPMI	Medio de cultivo enriquecido
sp.	Especie
S	Sensible
S-DD	Sensible dosis dependiente
R	Resistente
var.	Variedad

RESUMEN

Las dermatofitosis son infecciones producidas por 3 géneros de hongos que tienen la capacidad especial de invadir y multiplicarse en tejidos queratinizados (pelo, piel y uñas). Los agentes etiológicos se clasifican en 3 géneros que son *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que incluyen aproximadamente 40 especies, sin embargo, aproximadamente sólo una docena causan infección en humanos

El mecanismo de infección es por contacto directo ya sea por especímenes biológicos o fómites contaminados. Los dermatofitos pueden invadir cualquier parte de piel o anexos, por lo tanto presentan diferentes formas clínicas que dependen de la topografía afectada, por lo que existe tiña de la cabeza, del cuerpo, pies, etc.

Desde el punto de vista epidemiológico las dermatofitosis son las infecciones superficiales más frecuentemente observadas. Constituyen el 70 a 80% de todas las micosis y tienen una frecuencia del 5% de la consulta dermatológica y en áreas tropicales de nuestro país, llega a ocupar uno de los 3 primeros lugares estadísticos, aunque son padecimientos totalmente benignos, es importante su diagnóstico para evitar focos de diseminación, esto cobra mayor importancia en ciertos grupos de pacientes principalmente aquellos que cursan con algún grado de inmunosupresión. Además es importante señalar que para las instituciones de salud a nivel mundial causan un elevado costo principalmente en los casos refractarios al tratamiento, ya que en muchos casos se hace necesario repetir los esquemas o bien prolongar el tiempo de su administración.

En los últimos años a nivel mundial, se ha registrado un incremento en el número de infecciones por dermatofitosis, pero al mismo tiempo, también hay un incremento en el número de cepas de estos hongos que muestran resistencia a los antifúngicos, tal resistencia esta en relación al aumento de infecciones fúngicas principalmente en pacientes inmunosuprimidos, esquemas de tratamiento inadecuados, interacción medicamentosa y la emergencia de cepas resistentes a los antifúngicos de uso común.

Objetivos

General

Determinar el perfil de sensibilidad antifúngica en dermatofitos aislados de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS (HE-XXI-IMSS).

Específico

Determinar la sensibilidad antifúngica por especie a antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol y ketoconazol).

Material y métodos. Se incluyeron 38 cepas de pacientes con dermatofitosis de cualquier localización, siendo las onicomycosis las más frecuentes y la cepa que se aisló con mayor frecuencia fue *T. rubrum*

A pesar de que existen diferentes métodos para determinar la sensibilidad antifúngica, en éste estudio se decidió utilizar el método E- test porque es relativamente fácil de realizar y permite determinar la sensibilidad de manera precisa

Resultados. Del total de las cepas aisladas (n=38), el 18% (7), mostraron resistencia antifúngica 3 correspondientes a *T. mentagrophytes*, 3 a *T.rubrum* y 1 a *T. tonsurans*. y el antifúngico que mostró mayor resistencia fue fluconazol.

Conclusiones. Es un hecho que además del aumento de infecciones micóticas, en la actualidad se agrega el problema de la resistencia antifúngica, lo que hace necesario utilizar adecuadamente los antimicóticos de elección y determinar a medida de lo posible la sensibilidad de las cepas aisladas principalmente en casos que requieran tratamientos prolongados.

PARTE 1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

Las dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas, son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos (pelos y uñas) causadas por un grupo de hongos parásitos queratinofílicos llamados dermatofitos.

1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las infecciones cutáneas del hombre incluyen una amplia variedad de enfermedades que afectan la piel y sus anexos: pelo y uñas. En general la infección está limitada a las capas cornificadas muertas; pero se presentan diversos cambios patológicos en el huésped debido a la existencia del agente infeccioso y sus productos metabólicos, la mayor parte de estas infecciones son producidas por un grupo de hongos filamentosos queratinofílicos hialinos llamados dermatofitos (2).

En sentido estricto las dermatofitosis son la formación de colonias de dermatofitos en los tejidos queratinizados: uñas, pelo y estrato córneo de la piel. Debido a su visibilidad, la tiña como muchas otras infecciones cutáneas, se ha observado y descrito desde los tiempos más remotos de la historia

Las primeras descripciones datan desde el imperio romano creándose el término de “tiña” del latín *tinea*, que significa “apolillado” y fue utilizado desde el siglo V por Cassius refiriéndose al aspecto clínico de la dermatofitosis de la cabeza; sin embargo, se creía que estos padecimientos eran causados por insectos o gusanos.(7) También se tienen vestigios del conocimiento de las tiñas de la cabeza por la pintura de Murillo “Santa Isabel de Hungría curando tiñosos” aunque la obra fue pintada en el siglo XVII, está inspirada en el siglo XIII. (34)

Los estudios comprobados y científicos comienzan en el siglo XIX con los trabajos de Remak en 1834, quien estudió al *favus* y observó al microscopio múltiples filamentos, considerando inicialmente que la enfermedad era causada por vegetales; él se auto inoculó directamente las costras de los pacientes, sin obtener éxito ya que la enfermedad no se reprodujo. Debido a que Remak era judío, estos trabajos fueron

posteriormente divulgados por Schöenlein en 1939, de aquí surgieron los primeros nombres del agente etiológico de *favus* como *Oidium schoenleinii* y *Achorium schoenleinii*. El trabajo más notable de ese periodo fué el de David Gruby en 1841 quién realizó una serie de estudios dentro los que sobresalen el descubrimiento de diversos dermatofitos, la creación del género *Microsporum* y el aislamiento del *M. canis* y *M. audouinii*. Así, fue el primero en establecer que un microorganismo era el responsable de la enfermedad humana. En 1845, Malmstenn creó el género *Trichophyton* y describió dos especies:

T. mentagrophytes y *T. tonsurans*.

T. mentagrophytes fue definido en 1847 por Charles Robin, éste autor publicó, en 1853, una recopilación de los primeros trabajos sobre dermatofitosis, en el libro "Histoire Naturelle des Végétaux Parasites". Fue el primer trabajo que influyó para explicar el tratamiento tópico de las tiñas del cuerpo y la importancia de la depilación de los pelos en las tiñas de la cabeza, tratamientos que pondría de moda mas tarde Sabouraud. (7)

A mediados del siglo XIX, los trabajos que sobresalen son los realizados por Hartz en 1870 quién aisló a *E. floccosum*, aunque inicialmente fue denominado *Trichotecium*. En 1883-1890 Majocchi y sus alumnos hicieron una descripción completa sobre la clínica, histopatología y micología de las tiñas profundas o granulomas dermatofíticos. De 1853 hasta 1890 hay un espacio, en el que algunos autores denominaron "el oscurantismo micológico", esto se le atribuye quizá a los trabajos realizados por Pasteur en esa época quién realizó múltiples trabajos sobre la inmunología, virología y bacteriología y precisamente a partir de él surge su discípulo Sabouraud. (40)

Raymond Sabouraud inició el estudio sobre dermatofitos desde 1890 mismos que culminó de manera brillante 20 años después (1910) con la publicación de su clásica obra *Les Teignes* que es uno de los trabajos más bien organizados y sistematizados acerca de la taxonomía, morfología y métodos de cultivo de los dermatofitos así como del tratamiento de las dermatofitosis; divide a los dermatofitos en 4 géneros *Trichophyton*, *Microsporum*, *Achorium* y *Epidermophyton* (1907). La mayor importancia de los trabajos de Sabouraud es que sentó las bases para los estudios organizados de las micosis y sus agentes etiológicos. (40)

En 1927 Nannizi descubrió el estado ascosporado de *M. gypseum*; sin embargo, su trabajo fue criticado por Langeron y Milochevitch. El reconocimiento de este descubrimiento fue realizado 30 años después, cuando se volvió a encontrar el estado perfecto del mismo hongo. De ahí que se le dió el nombre de *Nannizzia* para la forma ascosporada de los dermatofitos del género *Microsporum*. (44)

En 1930 Langeron y Milochevitch reordenaron de nuevo a los dermatofitos y eliminaron al género *Achorion*.

En 1934 Emmons ordenó las reglas botánicas de la nomenclatura y taxonomía de los dermatofitos, quedando éstos incluidos en los tres géneros conocidos en la actualidad.

Vanbreuseghem en 1952 aisló a un dermatofito geofílico, al cual denominó *Keratinomyces*, y a la especie aislada *K. ajelloi*; sin embargo, el mismo Libero Ajello lo clasificó en 1967 como *Trichophyton*.

En 1957 Georg realizó uno de los estudios sistematizados que se han hecho sobre los dermatofitos, los clasificó en base a su micro morfología y características nutricionales, este estudio apoya científicamente a la actual clasificación.

Los trabajos de Gentles (1958 y 1959) contribuyeron de manera importante en evolución de la micología moderna. El primero consistió en el descubrimiento de la fase asexual de *T. ajelloi*, aunque en un inicio fue clasificado como *Nannizzia*, ahora se sabe que es una nueva fase que se denominó *Arthroderma*, éste hecho reafirmó los trabajos iniciales de *Nannizzi* y confirmó que algunos dermatofitos pueden presentar formas perfectas, el segundo trabajo marcó una nueva época en la terapéutica antifúngica, al comprobar la acción de la griseofulvina en tiñas experimentales. A partir de este hecho se estandarizó el fármaco y ha sido utilizado hasta la fecha con buen éxito terapéutico, sobre todo para la tiña de la cabeza. Con el advenimiento de la griseofulvina se inició la búsqueda de nuevos y más potentes antimicóticos principalmente a nivel sistémico, para tratar los casos de tiñas crónicas, tiñas de la cabeza y de las uñas, dentro de éstos nuevos fármacos tenemos a los derivados imidazólicos (miconazol y ketoconazol), derivados triazólicos (itraconazol y miconazol) y dentro de los más actuales, se encuentran los derivados de las alilaminas como la terbinafina (26)

1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

1.3.1. Distribución geográfica.

Las tiñas son padecimientos cosmopolitas, aunque se presentan principalmente en climas cálidos y húmedos. Se considera que los dermatofitos tienen una distribución geográfica establecida, algunas especies con zonas muy restringidas, aunque se pueden encontrar en todos los continentes, por ejemplo: *T. rubrum*, es una de las cepas que se reportan mundialmente, sobre todo en tiña de pies y onicomicosis, otras cepas que también tienen distribución amplia, pero que se les encuentra con menor frecuencia son: *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* y *M. canis*. (17)

Hace 20 años, la tiña del cuerpo y de la cabeza eran producidas por *M. audouinii* que se encuentra en algunas partes de África (Nigeria) y en forma aislada en el Reino Unido y este de Europa. Ocasionó Epidemias en Europa en el siglo XIX, posteriormente se exportó a América y recientemente se ha vuelto a observar en Holanda e Italia por inmigrantes africanos. Hace 50 años prácticamente se extinguió, pero, fue reemplazado por *M. canis* y en los últimos años por *T. tonsurans*, éste último ocupa el primer lugar en frecuencia en *tinea capitis* en EUA, en el Reino Unido y Francia, pero en el resto de Europa, Irán, Brasil, México y República Dominicana el dermatofito predominante en tiña de la cabeza es *M. canis*; *T. rubrum* se encontraba inicialmente en Asia, pero durante la Segunda Guerra Mundial se exportó a Europa y posteriormente a América, hoy es el más difundido en todo el mundo. (2,7, 34)

En relación a *T. schoenleinii* es raro, se encuentra en el oriente, África y este de Europa; hay focos esporádicos en Estados Unidos, Canadá, Guatemala, Brasil, Chile y Argentina; mientras que, *T. verrucosum* tiene distribución mundial, se encuentra en

Europa y Norteamérica; en México se ha aislado una sola vez en seres humanos, pero es frecuente en animales. En cuanto a *T. soudanense* es de origen africano, se encuentran casos en Inglaterra, Alemania, Francia, Bélgica, Estados Unidos y Brasil. *M. ferrugineum* se encuentra en Asia, Lejano Este, oeste de África, este de Europa y *T. concentricum* en parte de Asia, Oceanía y algunas zonas de Latinoamérica y finalmente *T. yaoundei* en África ecuatorial.

Las tiñas se observan con elevada frecuencia en animales domésticos, incluso roedores, afectando además al ganado bovino, porcino, y equino, así como las aves; las más afectadas son las pequeñas especies como perros y gatos. Afectan cualquier parte de la piel, en especial la cabeza que presentan zonas escamosas, costrosas y a veces alopecicas. *M. nanum* es geofísico, pero causa tiñas en puercos; *M. equinum* afecta caballos y se encuentra fundamente en África, Australia, Europa Nueva Zelanda y América. *M. canis* se presenta en perros y gatos, *T. gallinae* afecta aves. *T. mentagrophytes var. erinacei* causa tiñas en erizos en el Reino Unido y Nueva Zelanda. *T. mentagrophytes var. quinckeanum* se encuentra en Australia, Canadá, este de Europa e Italia; *M. persicolor* se asocia con pequeños roedores y ocasionalmente con infecciones en seres humanos; *T. simii* causa tiñas en perros, changos, aves de corral y seres humanos en la India. (6)

En México los 5 dermatofitos más frecuentes por orden de frecuencia son: *T. rubrum* en un 70%, *T. mentagrophytes* (incluyendo *var. interdigital*) 10%, *M. canis* (13%), *T. tonsurans* (3%), *E. floccosum* (1%) y el resto corresponde a otras especies que se aíslan esporádicamente como son *M. gypseum*, *M. Nahum*, *T. violaceum*, *T. concentricum* y *T. ochraceum*. (6,28)

1.3.2. Fuente de infección.

Depende del hábitat del dermatofito, y en base a su hábitat natural y preferencia del hospedero se divide en 3 grupos ecológicos: 1) Antropofílico, grupo de dermatofitos que parasitan el tejido humano. 2) Zoofílico, son dermatofitos que básicamente afectan a una gran variedad de aves y mamíferos que actúan como hospederos y 3) Geofílico, grupo de dermatofitos que viven en el suelo y tienen la habilidad para colonizar los sustratos de queratina; por lo tanto, la transmisión de estas infecciones puede ser a través de la tierra, por el contacto directo de los animales tiñosos, o bien por transmisión indirecta o directa de hombre a hombre ya que las esporas de estos hongos pueden transportarse a través del aire o por fomites como sábanas, almohadas, peines, zapatos, toallas, etc. (Cuadro 1)

CUADRO 1. TIPOS DE DERMATOFITOS SEGÚN EL MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Categoría	Mecanismo de transmisión	Características clínicas típicas
Antropofílicos	Persona a persona	Leve, no inflamatoria, crónica
Zoofílico	Animal a persona	Inflamación intensa, aguda
Geofílico	Suelo a persona y/o animal	Inflamación moderada

Con respecto a *T. schoenleinii* y *T. violaceum* son endémicos en algunas zonas del centro de Europa y de las regiones del Mediterráneo. Probablemente son transmitidos por contacto personal directo sobre todo en las familias. *T. concentricum*

pasa de la madre al niño en forma rápida después del nacimiento, y su susceptibilidad está controlada genéticamente. Se ha registrado infección de poblaciones enteras de niños en escuelas e instituciones durante epidemias de *M. audouinii*. Es probable que la transmisión sea indirecta, por medio de cabellos caídos y de escamas infectadas sueltas, más que por contacto directo. El microorganismo se ha aislado de peines, cepillos, respaldos de asientos de teatros y gorros. *T. tonsurans* y *T. violaceum* se ha aislado de todos los sitios ya señalados y de las ropas de cama. *E. floccosum* se ha obtenido de toallas, ropa interior y tapetes de hotel. En general *T. mentagrophytes* se ha aislado de algunos pisos, alfombras donde han sido arrastrados por los pacientes portadores de tiña plantar. Es evidente que la mayoría de las personas, si no es que todas, en algún momento de su vida han estado en contacto con algún dermatofito, pero sólo una pequeña proporción presenta manifestaciones clínicas de dermatofitosis.

(36)

En vista de la frecuencia de estos microorganismos, algunos investigadores han llegado a la conclusión de que la dermatofitosis no es una enfermedad contagiosa. (1) Señalan que deben considerarse otros factores importantes para la manifestación de la enfermedad, ya que como se ha señalado, a pesar del contacto frecuente con algunas especies de dermatofitos sólo unos cuantos desarrollan la enfermedad. Con respecto a la tiña de los pies, se considera que son necesarios algunos factores para adquirir la infección como son traumatismos, oclusión, humedad entre otros.

Las diferencias que existen entre algunas cepas y especies pueden relacionarse, en parte con la intensidad de la enfermedad. Las infecciones producidas por la forma granulosa de *T. mentagrophytes* se caracterizan por inflamación y resolución rápida de

la infección; en tanto que la *var. interdigitale* puede presentarse como una enfermedad crónica algunas veces oculta. A menudo las infecciones por *T. rubrum* causan enfermedad crónica a veces sintomática, una vez que la enfermedad se establece, los individuos pueden considerarse como personas *T. rubrum* porque este hongo las acompaña durante toda la vida. Los factores que participan en esta asociación ya se han investigado, pero no se ha aclarado si son o no determinantes. Se ha sugerido el recambio del epitelio, como en el caso de pitiriasis versicolor. Es posible una predisposición genética, pero se plantea el problema sin definir los factores. La hipersensibilidad o "inmunidad" si es que existe, es muy transitoria después de la infección. La reactividad a la prueba cutánea de la tricofitina parece tener algún significado en el diagnóstico, pronóstico o resistencia a la infección. Algunos trabajos indican que la composición y la cantidad de aminoácidos encontrados en el sudor de pacientes infectados es diferente al de personas normales. Algunos autores consideran que éste es un factor predisponente para la infección crónica, sin embargo, esto nunca se ha comprobado. En otros estudios se comprobó que algunos aminoácidos, sobre todo los que participan en el ciclo de la urea estimulan la germinación de los artroconidios de *M. audouinii* en los cabellos infectados. En cambio otros aminoácidos fueron inhibidores de la germinación. En una diversidad de especies de dermatofitos se ha encontrado el estímulo en la producción de artroconidios o la inhibición de la germinación por otros aminoácidos. (5)

La presencia de un ambiente apropiado en la piel del huésped tiene especial importancia en el desarrollo de dermatofitosis clínica. Son importantes el traumatismo de la piel y el aumento de la hidratación con maceración. La oclusión de un material sin

poros aumenta la temperatura y la hidratación de la piel e interfiere con la función de barrera del estrato córneo. Durante el periodo de incubación el dermatofito crece sobre el estrato córneo, algunas veces con signos mínimos de infección. Una vez que la infección se establece en el estrato córneo existen dos factores importantes en la determinación del tamaño y duración de la lesión: 1) Velocidad del crecimiento del microorganismo y 2) Velocidad del recambio de la epidermis. Para que el microorganismo no sea eliminado en forma rápida, la velocidad del crecimiento antifúngico debe igualar o superar a la velocidad del recambio de la epidermis. (17) Los dermatofitos producen queratinasas y otras enzimas proteolíticas. El papel de estas enzimas en la patogenia de la infección clínica se relaciona con la colonización de la piel y con la invasión así como con la virulencia del microorganismo.

1.3.3. Vía de entrada.

El sólo contacto de las esporas de los dermatofitos con la piel y anexos es capaz de generar la enfermedad, aunque siempre se ha sugerido la posibilidad de que existe cierta predisposición tisular, genética e inmunológica.

1.3.4. Sexo y edad

Las tiñas se pueden presentar en todas las edades y en ambos sexos, sin embargo, en algunas casos tienen predilección por algunas edades, por ejemplo de la tiña de la cabeza que es casi exclusiva en niños y cuando se alcanza la pubertad

prácticamente desaparece, en cambio la tiña de los pies, uñas e ingle son comunes en adultos, y rara vez se presenta en niños. (5,19)

1.3.5. Ocupación.

Hay algunas actividades que favorecen las dermatofitosis, por ejemplo la tiña de los pies es frecuente en militares, deportistas, nadadores, porque mantienen en constante humedad los pies, en cambio en campesinos que usan calzado abierto esta entidad clínica se presenta con poca frecuencia. La tiña inguinocrural es más frecuente en individuos que pasan mucho tiempo sentados como taxistas, chóferes, oficinistas, etc.

1.3.6. Periodo de incubación.

Es variable en modelos animales, normalmente es de 7 a 15 días. En humanos se realizó una inoculación "voluntaria" en presos con inmunidad normal y sin antecedentes de dermatofitosis, el resultado fue que desarrollaron la infección entre 10 a 20 días después de la inoculación. En la actualidad, este tipo de estudios está prohibido.

1.3.7. Frecuencia

Desde el punto de vista epidemiológico las dermatofitosis son las infecciones superficiales más frecuentemente observadas. Constituyen el 70 a 80% de todas las micosis y tienen una frecuencia del 5% de la consulta dermatológica y en áreas tropicales de nuestro país, llega a ocupar uno de los 3 primeros lugares estadísticos, aunque son padecimientos totalmente benignos, es importante el reconocimiento de ellos para evitar focos de diseminación, esto cobra mayor importancia en ciertos grupos o sectores como deportistas, soldados, escolares, etc. que pueden propagar la enfermedad por el uso común de baños o por fomites como toallas, cepillos, etc.

Además es importante señalar que para las instituciones de salud a nivel mundial causan un elevado costo para la determinación de su diagnóstico por la realización de estudios de laboratorio, complicaciones y tratamiento. (6, 17, 37)

1.4. FISIOPATOGENIA.

Los dermatofitos no son patógenos endógenos. La transmisión en humanos se debe a 3 fuentes, cada una con características típicas. Aunque los dermatofitos no son especialmente virulentos y en general sólo invaden el estrato córneo de la epidermis, pueden producir una morbilidad considerable. Su adaptación a los diferentes huéspedes ha evolucionado permitiendo mayor cronicidad y posteriormente diseminación de la infección. El primer estadio de la infección es el contacto con la piel y la adherencia a ella de los elementos infecciosos del hongo llamados artroconidios. La facilidad de ciertos hongos para adherirse a un huésped concreto deriva de numerosos mecanismos y factores del huésped, por ejemplo, la capacidad del hongo al cuerpo humano. (5)

Los dermatofitos a diferencia de otros hongos producen queratinasas (enzimas que destruyen la queratina), lo que permite invadir los tejidos queratinizados. Las mananas de la pared celular de los dermatofitos tienen efectos inmunoinhibidores. En *T. rubrum*, las mananas pueden además disminuir la proliferación, reduciendo la probabilidad de que el hongo se desprenda antes de la invasión. Se cree que esto contribuye de forma significativa a la cronicidad de la infección por *T. rubrum*. La invasión de los dermatofitos depende de factores del huésped, como los inhibidores de las proteasas y posiblemente de algunas hormonas. (19)

Varios factores del huésped influyen en la gravedad de la enfermedad, la grasa tiene un efecto inhibitor en los dermatofitos y en el nivel de actividad de la enfermedad está relacionado con el número y actividad de las glándulas sebáceas en una región corporal concreta; las grietas en la piel o piel macerada pueden estimular la invasión de

dermatofitos y una susceptibilidad aumentada puede ser hereditaria o estar ligada a la competencia del sistema inmunitario. Una vez que los dermatofitos han invadido y han empezado a proliferar en la piel, hay factores que contribuyen a limitar la infección al tejido queratinizado. Estos son: la preferencia de los dermatofitos por la temperatura de la piel, más fría que la corporal, la presencia de factores en el suero que inhiben el crecimiento de dermatofitos (por ejemplo, β globulinas, ferritina y otros quelantes de los metales) y el sistema inmunitario del huésped. Una invasión más extensa a la diseminación son bastantes raras. (42) Otras situaciones que influyen en las infecciones por dermatofitos son la predisposición genética, la inmunosupresión y trastornos subyacentes de la piel, como la enfermedad de Darier y la enfermedad de Hailey-Hailey

1.5. VARIEDADES CLÍNICAS.

Muchas de las especies de dermatofitos provocan diversos síndromes clínicos bien definidos. No obstante pueden ser las mismas especies, las que intervienen en enfermedades sintomáticas muy diferentes, dependiendo del sitio anatómico que se afecte, así las dermatofitosis se dividen dependiendo de la región anatómica en donde se presentan, característicamente infectan la capa más superficial de la piel (estrato córneo) conocidas como formas superficiales, si hay penetración del hongo a la dermis y si el estado inmunológico del paciente lo permite se manifiestan las formas profundas y excepcionalmente las sistémicas como en aquellos casos que cursan con una inmunodeficiencia celular primaria específica (Cuadro. 2)

CUADRO 2. CLASIFICACIÓN DE DERMATOFITOSIS

Formas superficiales	Formas profundas
Tiña de la cabeza	Querión de Celso
Tiña del cuerpo	Favus
Tiña inguinal	Tiña de la barba
Tiña de los pies	Granuloma tricoftico
Tiña de la mano	Seudomicetoma
Tiña imbricada	Enfermedad dermatofítica.
Tiña de las uñas	

1.5.1. Dermatofitosis superficiales

1.5.1.1. Tiña de la cabeza

Se presenta casi exclusivamente en niños (98%) principalmente entre los 5 y 10 años de edad, el 85% de los casos se presentan en la primera década de la vida. No existe preferencia por la raza ni ocupación.

A partir de los 11 años, la frecuencia disminuye considerablemente. En los adultos la tiña de la cabeza se presenta en una proporción muy baja (1 a 2%), sobre todo en mujeres con alguna alteración hormonal o en pacientes inmunosuprimidos. (41) este hecho se ha atribuido a una serie de factores como son: el pH y la presencia de ácidos grasos, condiciones que cambian después de la pubertad, donde las glándulas sebáceas son estimuladas y producen ácidos grasos con cadenas de longitud media (C8-C12) y que tienen una acción micotóxica sobre los dermatofitos, por lo tanto hay un cambio de pH y depósitos de sebo. Se sabe que niños portadores de éste tipo de tiña y que no han recibido tratamiento, al llegar a la pubertad presentan involución espontánea. Los ácidos grasos involucrados en la protección natural, se consideran similares o derivados del ácido undecilénico que se ha comprobado que tiene actividad fungistática.

En México, 2 son los agentes etiológicos más comunes: *M canis* (80%) y *T. tonsurans* (15%), aunque este porcentaje puede variar ligeramente dependiendo de la zona. Se han descrito 2 variantes clínicas: seca y húmeda (inflamatoria)

1. Tiñas secas.

Es la variedad más común (85%), el agente causal más frecuente en México es *M. canis* hasta en el 80% de los casos, seguido de *T. tonsurans* en un 15%, se inicia al

caer las esporas del hongo provenientes de otro niño o de pelos de animales tiñosos, originando una infección de la piel cabelluda, posteriormente los pelos son parasitados en su porción interfolicular, de manera que se degrada la queratina a nivel del bulbo y matriz del pelo, por lo tanto el resto cae, debido a que la raíz pierde fuerza para sostenerlo, dando origen a pequeños pelos cortos. Los pelos parasitados no crecen; sin embargo, el proceso de queratopoyesis lejos de interrumpirse está incrementado, ya que ha medida que la queratina se degrada también se reproduce, todo éste proceso explica la morfología y sintomatología clínica constituida por una tríada característica.

- a) Placas pseudoalopécicas que pueden ser únicas o múltiples, y de tamaño variable dependiendo de la evolución de la enfermedad.
- b) Pelos cortos de aproximadamente 2 a 5 mm, en ocasiones blanquecinos por la gran cantidad de esporas que contienen.
- c) Escamas furfurácea que puede ser escasa o abundante

Presenta dos variantes morfológicas: Microspórica producida generalmente por *M. canis* y por lo general se presenta como placa única de gran tamaño, circular, pseudoalopécica, escamosa y con abundantes pelos cortos al mismo nivel de aproximadamente 4 a 5 mm. La segunda variedad llamada también tricofítica generalmente es causada por *T. tonsurans* que clínicamente se manifiesta por varias placas pseudoalopécicas escamosas con pocos pelos cortos que ligeramente salen a la superficie, a este aspecto se le ha denominado signo del escopetazo, es decir como pequeños granos de pólvora; en ocasiones las placas pseudo alopécicas escamosas se entremezclan con pelos sanos, dando un aspecto similar al de la dermatitis seborreica.(45)

2. Tiña inflamatoria.

Llamada también querión de Celso, se presenta con menos frecuencia que la tiña seca (15%), generalmente es producida por especies zoofílicas como *M. canis* y *T. mentagrophytes*. El origen del proceso inflamatorio se debe a los mecanismos inmunológicos del paciente.

Inicia como una tiña seca, compuesta por una o varias placas pseudoalopécicas, con descamación y pelos cortos posteriormente aparece eritema y edema evolucionando así a una lesión de aspecto tumoral de bordes bien definidos, dolorosa y cubierta por numerosas pústulas de las que drena abundante pus; de ahí el nombre de querión que significa “panal de abejas” (17)

La sintomatología más importante es el dolor y se pueden aparecer adenopatías satélites y retroauriculares, si el proceso continúa, progresivamente los pelos cortos pueden ser expulsados, aproximadamente en 8 semanas la respuesta tisular y sobre todo la inmunidad celular, eliminan por completa al parásito, pero dejan como consecuencia zonas alopécicas con fibrosis.

A pesar de que en el querión de Celso existe una respuesta inmunitaria intensa para auto eliminar al parásito, el tratamiento debe ser más rápido por las secuelas que provoca. Con frecuencia puede confundirse con abscesos e intentarse desbridar o bien se confundan con tiñas con sobre infección bacteriana. (2)

1.5.1.2 Tiña del cuerpo

Es una dermatofitosis superficial que afecta la piel lampiña, es causada generalmente por algunas especies de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*; se caracteriza por la presencia de placas eritemato-escamosas pruriginosas.

Se considera un padecimiento cosmopolita, aunque se observa con mayor frecuencia en climas tropicales y húmedos, la fuente de infección es por contacto directo de las esporas o hifas provenientes de algún animal o persona infectada o bien a través de fomites (toallas, ropa, etc.). Es común que se origine a partir de un foco primario de tiña de los pies. Se presenta en cualquier sexo y edad, en niños predomina *M. canis* y *T. tonsurans* y en adultos, *T. rubrum* seguido de *M. canis*.

La mayoría de los dermatofitos patógenos son capaces de originar tiña del cuerpo; sin embargo, en nuestro medio, las especies que con más frecuencia la ocasionan son: *T. rubrum* (70%) y *M. canis* (20%); el resto son causadas por *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. gypseum* y *E. floccosum*. (43)

La tiña del cuerpo se inicia por el contacto de los elementos fúngicos (esporas o hifas) que caen en cualquier parte del cuerpo, crecen limitados al estrato córneo y se extienden formando placas eritematoescamosas.

Aunque se presenta en cualquier parte del cuerpo predomina en el tronco (50%), extremidades (28%) y cara (22%). Inicialmente en el sitio de contacto con las esporas se presenta una pápula eritematosa y pruriginosa que aumenta concéntrica y progresivamente de tamaño hasta evolucionar a una placa eritematoescamosa, limitadas por una borde activo, que en un inicio esta rodeado de micro vesículas, las

que al romperse por el rascado dan costras melicéricas, cuando la tiña se localiza en pliegues (abdominales, axilares o submamaros) su crecimiento no es tan radial, sino que sigue la zona de roce; la sintomatología más importante es el prurito. (11)

Clínicamente la tiña del cuerpo se presenta de manera inversa a la tiña de la cabeza, es decir, cuando es microspórica, está compuesta por múltiples placas eritematoescamosas, circulares y bien delimitadas que se presentan en diversas partes del cuerpo, esta variedad se observa con más frecuencia en niños por la costumbre de jugar con gatos y perros, en cambio la variedad tricofítica (más frecuente en adultos) se caracteriza por placas eritematoescamosas únicas y muy extensas.

La cronicidad, el uso de esteroides sistémicos y la diabetes, extienden con gran facilidad este tipo de tiñas, haciéndolas más pruriginosas lo que puede originar liquenificación.

1.5.1.3 Tiña inguinal

Predomina en varones adultos, sin embargo, también se llega a observar en mujeres y niños. Puede afectar una o ambas regiones inguinales, y extenderse incluso a periné, región púbica, abdomen y nalgas, pocas veces afecta escroto y pene. Clínicamente se caracteriza por placas eritematoescamosas con borde vesiculoso, rara vez hay pústulas. La evolución es crónica y pruriginosa, lo que puede dar lugar a pigmentación y liquenificación. Si la afección se limita a ingles quizá dependa de *E. floccosum*; si es diseminada por *T. rubrum* y si es inflamatoria quizá *T. mentagrophytes* sea la causa. Es frecuente en zonas calurosas, principalmente en aquellas personas que permanecen sentados por mucho tiempo.

1.5.1.4 Tiña de los pies

Se origina por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* y menos frecuente por *E. floccosum*, se considera un padecimiento urbano debido al uso de zapatos cerrados o botas pero sobre todo por el uso prolongado constante de tenis, predomina en varones adultos pero también se presenta en mujeres y niños. Afecta pliegues interdigitales, plantas, o bordes de los pies. Se manifiesta principalmente por escamas, maceración, grietas y fisuras, cuando es ocasionada por *T. rubrum*; pero cuando es producida por *T. mentagrophytes var. Interdigital* aparecen vesículas, ulceraciones o costras melicéricas, aunque también pueden aparecer áreas de hiperqueratosis (hiperqueratosis seca o en mocasín) también debida a *T. rubrum*. Puede extenderse a los bordes del pie, a su cara dorsal, o dar formas en mocasín según el nivel de afección. La evolución es crónica se acompaña de prurito y en ocasiones de olor fétido, cursa con empeoramiento en épocas calurosas y con mejoría durante el invierno. En casos crónicos puede haber una coloración verdosa interdigital que indica asociación con gram negativos como *Pseudomona* (complejo dermatofítico), también puede haber asociación con corinebacterias (eritrasma interdigital) y en estos casos la fluorescencia con luz de wood es roja.

En niños se puede presentar una forma inflamatoria con lesiones interdigitales o vesículas plantares, pero es más frecuente la forma seca con anhidrosis, descamación fina y pulverulenta, así como acentuación de los pliegues de flexión.

1.5.1.5. Tiña de las manos

La causa principal es *T. rubrum* (90%), predomina en varones adultos y es rara en niños. Los factores predisponentes son ocupación manual y sudoración. Afecta una palma o ambas. La forma crónica es la más frecuente, se manifiesta por anhidrosis, hiperqueratosis difusa y descamación furfurácea o placas eritematoescamosas con acentuación de los pliegues de flexión, se puede llegar a presentar una forma hiperqueratósica exfoliativa o laminar, que es crónica y causada por *T. rubrum* y una forma inflamatoria o aguda causada por *T. mentagrophytes*. Se manifiesta clínicamente por vesículas que a veces adopta el aspecto dishidrótico y puede observarse un borde marginal. Si afecta los pliegues interdigitales se conoce como intertrigo dermatofítico, hay acentuación de los pliegues normales, descamación furfurácea y pápulas o vesículas en los bordes. La coexistencia de hiperqueratosis de una palma y las dos plantas se conoce como síndrome de una mano y los dos pies.

1.5.1.6. Tiña imbricada

También llamada tiña de Tokelau. Es causada por un dermatofito exclusivamente antropofílico *T. concentricum*; se presenta en áreas rurales y en determinadas zonas geográficas como Africa, y China, en México se presenta en Guerrero, y Chiapas, es probable que haya predisposición genética que propician la susceptibilidad del hongo, al parecer se transmite por contacto directo de una persona a otra. Es la más seca y superficial de las tiñas, que afecta únicamente piel lampiña se caracteriza por escamas que se adhieren por uno de sus bordes, con distribución concéntrica y adoptan un aspecto de encaje, las lesiones son simétricas y tienen a diseminarse, y en época de calor son intensamente pruriginosas. No afecta pliegues, palmas, plantas ni piel cabelluda.

1.5.1.7 Onicomycosis.

Son las onicopatías más frecuentes. Entre las enfermedades de la piel, ocupan cifras de 0.5 a 13%; la prevalencia es de 0.44%. Predominan entre los 20 y 40 años de edad (48%). Las ocasiona *T. rubrum* en el 71 a 85% y *T. mentagraphytes var. interdigital* en el 22%.

Afecta a uñas de pies (90%) y manos (10%), contrario a lo que sucede en la candidosis. Esta dermatofitosis por lo regular es crónica, generalmente se inicia en el borde libre avanzando progresivamente hacia su base, se puede afectar uña o varias uñas y clínicamente se manifiesta por discromías (generalmente amarillentas) o estrías longitudinales. Esta afección es asintomática por lo que el paciente por lo general consulta cuando ya tiene parasitadas varias uñas, por la misma cronicidad se genera gran hiperqueratosis, y la uña se engruesa de 3 a 4 veces más que su tamaño original; es importante citar que el paciente libera gran cantidad de polvo a través de sus uñas que viene parasitado por muchas esporas, lo que genera focos de diseminación, ya que se deposita con gran facilidad en zapatos, calcetines, pisos de baños y piscinas, donde las esporas pueden mantenerse viables por mucho tiempo. (41)

En base a su forma clínica las onicomycosis se dividen en los siguientes tipos:

1. Subungueal distal y lateral

2. Blanca superficial
3. Subungueal proximal
4. Endonyx
5. Distrofica total

La variedad clínica más frecuente es la subungueal distal y lateral, es decir, la que inicia por el borde libre y avanza hacia la cutícula, en ocasiones se puede presentar por uno o ambos lados laterales de las uñas, la manifestación más importante es la hiperqueratosis subungueal. Las uñas son opacas de color amarillento, café marrón o grisáceo, además son muy friables. Puede haber engrosamiento (paquioniquia), despegamiento (onicólisis), en ocasiones puede haber paroniquia. La evolución es crónica, con invasión lenta y progresiva.

La onicomycosis blanca superficial o leuconiquia tricofítica es poco frecuente, en estos casos la superficie es el sitio de invasión inicial, predomina en el primer dedo del pie. Se caracteriza por pequeñas zonas de color blanco porcelana con superficie rugosa. Se origina por *T. rubrum* pero también puede ser causada por otros hongos no dermatofitos como *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium*. (39)

En la forma subungueal proximal. También es poco frecuente, la alteración inicial es en la parte proximal de la lamina ungueal junto al eponiquio y progresa en forma distal favorecida por el crecimiento de la uña, clínicamente se manifiesta como una mancha blanca localizada por debajo de la uña en su pliegue proximal y puede extenderse distalmente afectando la totalidad de la uña, es más frecuente en paciente con SIDA. (38) Las dos formas anteriores pueden ser también de color negro

(melanoniquia) y cuando la afección es total, es frecuente la asociación con inmunosupresión

En la variedad endonyx la afección es de la parte media y distal de la uña, ésta toma un aspecto laminar, sin afectarse tejido subungueal, se ha descrito por *T. soudanense* y *T. violaceum*.

La forma distrófica total, representa el daño total del aparato ungueal y es la evolución de los cuatro tipos de onicomicosis previamente descritos, donde la matriz ungueal prácticamente se encuentra cicatrizada por el proceso infeccioso crónico. Hay invasión de toda la lámina ungueal incluyendo la lúnula, las uñas se rompen y tienen un aspecto de “madera carcomida”.

En años recientes se ha observado una afección que inicia en forma proximal y se manifiesta como una leuconiquia transversal, las esporas penetran por debajo de la cutícula y avanzan hacia el borde libre, esta forma se ve con mayor frecuencia en pacientes con SIDA y transplantados. La variedad menos frecuente y la de mejor pronóstico en la blanca superficial, como su nombre lo indica es una parasitación superficial de la uña, presentando sólo discretas zonas blanquecinas, es tan superficial que responde adecuadamente a la administración de queratolíticos o antimicóticos tópicos. (41)

1.5.2. Dermatofitosis profundas

Son poco frecuentes y dependen de la respuesta inmunitaria del dermatofito en sí o de la aplicación prolongada de corticoesteroides. El aspecto modificado de la dermatofitosis de base se llama corticoestropeo, pero se observa sobre todo en tiña

inguinal y se manifiesta por mayor eritema y extensión de las lesiones, presencia de lesiones satélites, y estrías atróficas. El estudio micológico demuestra la presencia del dermatofito (*T. rubrum*) que puede coexistir con *C. albicans*.

1.5.2.1. Tiña de la barba

Originada principalmente por dermatofitos zoofílicos sobre todo por *T. mentagrophytes* y *T. verrucosum*. Es exclusiva de varones adultos, afecta la zona de la barba y cuello. Se adquiere principalmente por el contacto de animales. La presentación clínica tiende a ser grave, con inflamación intensa y pústulas foliculares. Se pueden desarrollar abscesos, trayectos fistulosos, sobreinfección bacteriana e incluso una lesión similar al querión. Los pacientes pueden tener malestar general, adenopatía e incluso evolucionar a alopecia cicatrizal

1.5.2.2. Tiña fávica.

La tiña fávica o favus es causada principalmente por *T. schoenleinii* y en ocasiones por *M. gypseum*, se caracteriza por la presencia de costras amarillentas dentro del folículo piloso llamadas escútuas que al desprenderlas de la piel cabelluda dejan una piel eritematosa y exudativa

1.5.2.3. Granuloma tricofítico o dermatofítico.

Es producido principalmente por *T. rubrum*, aunque el caso original fué producido por *T. violaceum* (Majocchi). Se manifiesta por nódulos de consistencia firme, únicos o múltiples, casi siempre confluentes formando placas eritematoescamosas, arciformes y excepcionalmente verrugosas. La evolución es crónica, prácticamente asintomática. En las mujeres se localiza en las piernas y pueden tener el antecedente del rasurado de

las mismas, en otros sitios casi siempre coexiste con uso prolongado de esteroides tópicos

En las formas solitarias la inmunidad celular es adecuada y la tricofitina es positiva. En las formas diseminadas hay cierto grado de inmunosupresión. La perifoliculitis nodular granulomatosa de piernas descrita por Wilson en 1952 se considera una variante clínica y también se han descrito abscesos por dermatofitos

Esta forma granulomatosa, también conocida como granuloma de Wilson-Majocchi, es en esencia una foliculitis dermatofítica con perifoliculitis granulomatosa que se puede dividir de una forma típica caracterizada por lesiones nodulares localizadas fundamentalmente en las piernas y la forma atípica, caracterizada por placas de aspecto angiomaso, que pueden acompañarse de celulitis y la topografía afectada es muy variable, se presenta principalmente en pacientes inmunosuprimidos.

1.5.2.4. Seudomicetoma

Para muchos autores es una variedad de granuloma dermatofítico, pues no hay formación de verdaderos granos y la enfermedad no es exógena, pues depende de una tiña corporal previa. En la biopsia se encuentran seudogranos formados por agregados de hifas sueltas más o menos compactos con fenómeno de Splendore-Hoepli. Son causados por *M. canis*, *T. rubrum*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum* (37,43).

1.6. DIAGNOSTICO

1.6.1. Estudio micológico

1.6.1.1. Examen directo.

a) Pelos. Se colocan entre un porta y un cubreobjetos con una gota de KOH al 20%, la preparación se debe calentar ligeramente, aunque no en exceso (para evitar que se modifique la forma de parasitación). Los pelos tiñosos se ven parasitados por esporas, y en ocasiones por algunos filamentos. En la práctica diaria observamos dos tipos comunes de parasitación:

1. Endótrix o tricofítica. Cuando las esporas se encuentran dentro del pelo y por lo general corresponden a una parasitación de *T. tonsurans*.

2. Ecto-endótrix (ectótrix) o microspórica. Cuando las esporas se observan tanto dentro como fuera del pelo, esto corresponde por lo general a *M. canis*. Este hecho para el tratamiento no tiene importancia, ya que todas las tiñas responden bien a los antifúngicos, sin embargo, por el tipo de parasitación, se pueden orientar sobre el probable agente etiológico, hábitat y fuente de infección.

b) Escamas. Las escamas provenientes de la tiña del cuerpo o de las uñas se colocan entre el porta y cubreobjetos con KOH al 20%, también se pueden utilizar dimetil sulfóxido y negro de clorazol; si son muy grandes se deben de fragmentar con bisturí; la preparación se calienta directamente en el mechero para acelerar el aclaramiento.

Al microscopio se observan células de descamación parasitadas por filamentos delgados (2-5 μm) o gruesos (5-10 μm) y en ocasiones con artroconidias (artrosporas), esto último sobre todo cuando se trata de tiñas crónicas o que han sido tratadas erróneamente con esteroides tópicos.

Cuando la muestra proviene de onicomicosis, se pueden observar filamentos más abundantes, con muchas artroconidias redondeadas y dispuestas en cadenas (arrosariadas). En el caso específico de escamas que provienen de *Tokelau*, se observa una gran número de hifas largas y entremezcladas. (27,31)

1.6.1.2. Cultivo

Para el cultivo rutinario de los dermatofitos se utiliza el agar dextrosa Sabouraud adicionado con cloranfenicol y ciclohexamida. De acuerdo con las necesidades específicas de cada dermatofito, se pueden hacer modificaciones a este medio, como la adición de extracto de levadura para obtener un mejor crecimiento de la colonia, o la disminución de la concentración de dextrosa para disminuir el pleomorfismo. Para estimular la conidiación se recomienda el medio de Borelli o el medio de harina de arroz, además de que estos medios también disminuyen el pleomorfismo

El crecimiento de las colonias de dermatofitos es lento de 8 a 20 días, a una temperatura de 25°C.

1.6.2. Luz de Wood

La luz de Wood resulta ser un recurso más para el diagnóstico de consultorio, se utiliza principalmente para casos de tiña de la cabeza, sin embargo, existe el inconveniente de que no todos los agentes causales generan fluorescencia, sólo los que son ectótrix (*M. canis*), por lo tanto sigue siendo el examen directo y los cultivos los que confirman el diagnóstico. Es importante citar que los pelos que contienen petrolatos (brillantinas, pomadas, etc) producen fluorescencia azul violeta. Se pueden presentar además falsos negativos a la fluorescencia, cuando el paciente por algún otro proceso tiene exceso de descamación o cuando hay mucha iluminación.

1.6.3. Histopatología.

No constituye un procedimiento de elección para el diagnóstico de las dermatofitosis, salvo en las formas inflamatorias y granulomatosas profundas donde se observan reacciones histopatológicas características y la presencia de filamentos de dermatofitos en los tejidos. La tinción se realiza con H y E, pero con la tinción de PAS se observa la reacción inflamatoria y las hifas teñidas de rojo.

Una reacción alérgica exagerada da lugar a la foliculitis y perifoliculitis, formando el querión de Celso, que inicialmente consiste en una reacción leucocítica aguda en la dermis profunda y en el tejido subcutáneo. Gradualmente el infiltrado celular se convierte en un infiltrado de tipo crónico que altera totalmente la arquitectura normal del tejido.

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de estas infecciones es tópico cuando se afecta la piel lampiña y debe ser sistémico en la mayoría de infecciones ungueales y de piel cabelluda. Los medicamentos más comúnmente empleados son azólicos y alilaminas

Los imidazoles son antimicóticos de amplio espectro, actúan contra levaduras, y hongos filamentosos, tienen además actividad antibacteriana y contra protozoarios, así como acción inmunoestimulante. Todos presentan un anillo imidazol libre unidos a otros anillos aromáticos por medio de una unión N-C en posición 1. Su mecanismo de acción es producir daño a la membrana celular al inhibir la síntesis de ergosterol; son selectivos para hongos ya que éstos requieren síntesis endógena de esteroides, también inhiben enzimas mitocondriales como citocromo-oxidasa, peroxidasa y catalasa, lo que da lugar a la acumulación de peróxidos y lisis celular, los principales imidazoles son ketoconazol, fluconazol, itraconazol y más recientemente voriconazol

Por otro lado, las alilaminas son antimicóticos sintéticos cuya estructura consta de dos anillos bencénicos unidos a un grupo naftilo y a uno amino. Su mecanismo de acción es interferir con la epoxidación de escualeno, bloqueando así la síntesis de lanosterol y por ende del ergosterol y colesterol, de este grupo se encuentra la naftifina y terbinafina. (13,14)

El tratamiento de las dermatofitosis depende de una serie de circunstancias como son: topografía, extensión y profundidad, aunque los agentes causales son prácticamente sensibles a los mismos tratamientos.

Existen dos tipos de tratamiento: tópico y sistémico con indicaciones precisas para cada uno.

Indicaciones de tratamiento sistémico.

1. Tiñas de la cabeza (seca o inflamatoria)
2. Tiñas de las uñas
3. Tiñas crónicas, extensas y recidivantes.
4. En dermatofitosis profundas (granuloma dermatofítico, tiña de la barba)
5. Tiñas corticoestropoadas

1.7.1. Tratamientos por topografía.

1.7.1.1. Tiña de la cabeza

El tratamiento de elección continúa siendo la griseofulvina a dosis de 10 a 20 mg/Kg/día, el tiempo mínimo de administración debe ser de 40 días, es decir, tiempo en el cual se lleva a cabo la queratopoyesis de los pelos, aunque algunos autores mencionan que se debe administrar por el tiempo que sea necesario, hasta obtener la curación clínica con cultivos negativos, que puede ser hasta por 6 meses

La segunda opción de tratamiento es la terbinafina oral, se recomienda en niños mayores de 3 años de edad, durante 6 semanas con las siguientes dosificaciones: 3 a 5 años $\frac{1}{4}$ de tableta (62.5mg/d), 6-10 años $\frac{1}{2}$ tableta (125 mg/d) y mayores de 10 años 250 mg/d. (29)

Otros medicamentos alternativos son fluconazol e itraconazol. El ketoconazol ha caído en desuso debido a su hepatotóxicidad. El fluconazol se administra a dosis de 3 a 6 mg/kg/semana, el inconveniente es que no hay presentación pediátrica lo mismo que para itraconazol por lo que estos últimos sólo se recomiendan en pacientes adolescentes y se maneja a dosis de 100 a 200 mg/día Es conveniente dar tratamiento

local adyuvante a base de disulfuro de selenio al 2.5% o ketoconazol al 2%, ambos en forma de shampoo.

En el querion de Celso, además de la medicación específica generalmente, requiere el uso de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante dos semanas para disminuir la reacción inflamatoria y prevenir la alopecia definitiva. En general no está indicado el uso de antibióticos.

1.7.1.2. Tiñas de la piel lampiña

En formas comunes y no complicadas la medicación tópica es suficiente. Generalmente se administran en forma de cremas o soluciones y por periodos cortos de 2 a 3 semanas.

Se pueden administrar toques yodados al 1% que son muy útiles en tiña de pies, su único inconveniente es que manchan la piel; los derivados carbamilados: tolnaftato y tolciclato se aplican dos veces al día con buenos resultados

Los queratolíticos pueden administrarse en tiñas hiperqueratósicas de manos o pies, los más utilizados son el ácido salicílico (1-8%), urea (10-30%) y pomada de Withfield (ácido salicílico + ácido benzóico)

Los derivados azólicos, sin duda son los más utilizados por su amplio espectro (contra dermatofitos y hongos levaduriformes), se aplican una o dos veces al día, por dos o tres semanas; algunos de ellos tienen además propiedades extras, en su perdurabilidad, penetración y efectos antiinflamatorios, los más empleados son bifonazol, clotrimazol, isoconazol, ketoconazol y miconazol (20,39).

Sólo se recomienda el uso de tratamiento sistémico en los casos diseminados y con mala respuesta al tratamiento tópico, se puede administrar itraconazol 100 o 200

mg al día, fluconazol 150 mg a la semana o terbinafina 250 mg al día, durante 2 a 4 semanas o bien hasta la curación clínica y/o negativización del estudio micológico

1.7.1.3. Onicomycosis.

La aparición de nuevos antifúngicos tópicos y sistémicos ha supuesto un avance importante en el tratamiento de las onicomycosis.

Tratamiento tópico. El tratamiento tópico sólo está indicado en onicomycosis superficiales con afección menor al 50% de la lámina ungueal, y que respetan la matriz ungueal, además, en aquellos pacientes en que está contraindicado el tratamiento sistémico.

Actualmente existen antifúngicos formulados a base de lacas, consiguiendo que el principio activo contacte con la uña durante un periodo largo de tiempo y a una concentración eficaz.

La amorolfina, pertenece a la familia de las morolfinas, es un antifúngico de amplio espectro que vehiculizado en laca al 5% se aplica una o dos veces por semana durante 6 meses en las onicomycosis de las manos y 9 a 12 meses en las de los pies. La laca ungueal de ciclopiroxolamina es un antimicótico hidroxipiridínico de amplio espectro. Formulado a una concentración del 8% debe aplicarse cada 48 hrs durante el primer mes y finalmente una vez por semana, siendo recomendable no superar los 6 meses de tratamiento (12, 23).

Tratamiento sistémico. Los antifúngicos más utilizados son itraconazol, fluconazol y terbinafina.

El itraconazol es un triazol de amplio espectro con acción fungicida frente a dermatofitos y *Candida*, que mantiene niveles elevados en uñas durante 6 a 9 meses

tras su administración. Su administración es exclusivamente por vía oral, se adsorbe a nivel de tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado, es lipofílico y queratinofílico, lo que le confiere gran afinidad por los tejidos superficiales como piel, mucosas y uñas, alcanzando en estos tejidos, niveles superiores a los plasmáticos. Su principal vía de excreción es la cutánea (sudor y secreción sebácea). Los niveles alcanzados en los tejidos cutáneos permanecen en concentraciones altas después de finalizada su administración, en piel y pelo durante 3 a 4 semanas y hasta 4 a 6 meses en uñas, esta farmacocinética permite el uso de pautas púlsatiles mensuales manteniendo la eficacia del fármaco y disminuyendo los efectos secundarios. Actualmente existen dos modalidades de tratamiento:

- En la modalidad continúa (clásica). Se administran de 100 a 200 mg al día durante 6 a 12 semanas dependiendo si la afección es de uñas de manos o pies respectivamente
- La modalidad intermitente consiste en administrar 200 mg cada 12 hrs durante una semana al mes, durante tres meses

Los principales efectos secundarios son gastrointestinales (náuseas, dispepsia o dolor abdominal) que por lo general son leves, cutáneos y hepáticos además que es importante tener en cuenta sus interacciones medicamentosas que en algún momento pueden limitar su absorción e interferir con la respuesta clínica.

El fluconazol es otro derivado azólico eficaz en el tratamiento de las onicomicosis, de características similares al itraconazol aunque es más hidrófilo y se une menos a la queratina, se puede administrar por vía oral y parenteral. Se absorbe rápidamente por vía oral independientemente del medio ácido o de la alimentación, alcanzando las

concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas después de su administración.

Alcanza buenos niveles en piel y uñas, penetra rápidamente y es eliminado lentamente, lo que le permite ser administrado con menor frecuencia a una dosis más alta. Se administra en forma de pauta pulsátil a dosis de 150-300 mg una vez a la semana, durante 3 meses en onicomicosis de las manos y 6 meses en las de pies.

La terbinafina es un antimicótico que pertenece al grupo de las alilaminas, y es uno de los antimicóticos de más reciente introducción en el mercado con vía de administración tópica y sistémica (12)

Las alilaminas, si bien actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol, lo hacen a nivel de la enzima escualeno peroxidasa y no sobre la C-14-alfa-demetilasa (azoles), como consecuencia se reduce además de la síntesis de ergosterol la acumulación de escualeno resultando su acción fungicida.

Su absorción es independiente de la acidez del medio y de la alimentación, alcanzando niveles máximos en plasma a los 2 horas después de su administración, es muy lipófila y se concentra en tejido adiposo y piel alcanzando concentraciones 10 a 15 veces mayores que las del plasma, a nivel de las uñas las concentraciones son similares a las del plasma, llegando por difusión a través de la dermis, pero permanece durante meses postratamiento, algunos autores sugieren que éstos depósitos en las uñas disminuyen el riesgo de recaídas. Se metaboliza en hígado y se excreta por la orina. A mostrado ser eficaz en el tratamiento de las onicomicosis causadas por dermatofitos a dosis de 250 mg al día, durante 8 a 12 semanas o también se puede administrar en la modalidad de pulsos de 250 mg cada 12 horas durante una semana al

mes, por un periodo de 2 meses para uñas de manos o 4 meses para uñas de pies. Entre los efectos adversos destacan los gastrointestinales y cutáneos así como alteraciones en el gusto, y a diferencia de los azólicos tiene mínimas interacciones medicamentosas (14,23).

Algunos autores han comparado el tratamiento continuo con terbinafina y la terapia intermitente con itraconazol en onicomicosis de uñas del primer dedo de pies, concluyendo que el tratamiento continuo con terbinafina es significativamente más eficaz que el tratamiento intermitente con itraconazol.

Tratamiento combinado. Este tipo de tratamiento está avalado por los estudios de acción terapéutica sinérgica en su acción fungistática-fungicida, realizados con los diversos antifúngicos *in vitro* y en animales de laboratorio.

Los estudios más numerosos se han realizado combinando tratamiento tópico y sistémico. Los más recientes se basan, en tratamiento combinado con amorolfina al 5% y un tratamiento oral ya sea con terbinafina o itraconazol. Otra modalidad es la combinación de crema de isoconazol al 1% con itraconazol o griseofulvina por vía oral.(4,32)

1.8. RESISTENCIA ANTIFUNGICA

Hasta hace algunos años, el tema de la resistencia antifúngica era poco trascendental, y en 1979 sólo se conocían algunos casos de resistencia intrínseca, por ejemplo de *Scedosporium apiospermum* y *Cándida albicans* a la anfotericina B, poco después se conoció la resistencia de *Cryptococcus neoformans* y otras spp. de *Cándida* a la 5- fluorocitocina. Actualmente existe un incremento en el número de cepas entre las que se encuentran los dermatofitos que son resistentes a múltiples antifúngicos

En algunos pacientes con dermatofitosis, cada vez se observa con mayor frecuencia la falta de respuesta al tratamiento, lo que hace necesario, repetir los esquemas o bien prolongar el tiempo de su administración. Entre las posibles causas, de esta falta de respuesta se encuentran: El aumento de infecciones micóticas principalmente en paciente inmunosuprimidos, esquemas de tratamiento inadecuados (dosis subterapéuticas), interacción medicamentosa, y la emergencia de cepas resistentes a los antimicóticos de uso común (9,43)

Esta falta de respuesta se observa también en los pacientes atendidos en el HE, siendo frecuentes las recaídas o bien mostrando resistencia a los antimicóticos empleados, fenómeno que aún no se ha estudiado

Existen diferentes métodos para determinar la sensibilidad antifúngica entre los principales métodos se encuentra el método de Macrodilución en caldo (Comité Nacional de Estándares para Laboratorio clínico para pruebas in vitro de 5 antifúngicos) que actualmente se emplea como referencia para las pruebas de sensibilidad.

Otro método es el Fungitest®, que contiene 6 antimicóticos a dos concentraciones y un indicador de pH incorporado al medio para facilitar la lectura al final de la prueba e interpretar los resultados por cambio de color. Éste es útil sólo para levaduras. Un inconveniente de este sistema es que sólo permite estudiar dos concentraciones de cada antimicótico

Hace algunos años, fue presentado otro método de estudio de sensibilidad en hongos llamado E-test®. En éste, se utilizan tiras que están impregnadas con antifúngicos en un gradiente continuo a lo largo de la tira, es útil tanto en levaduras como para hongos filamentosos; los antifúngicos que permite valorar son: anfotericina B, 5-FC, fluconazol, itraconazol y ketoconazol.

PARTE 2. INVESTIGACIÓN

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes atendidos en el HE se ha notado un incremento en el número de tratamientos otorgados ya sea por recaída o reactivación de infecciones aparentemente curadas, de tal manera que los enfermos reciben repetidos esquemas de antimicóticos o bien, estos tratamientos se prolongan durante varios meses.

Si bien los compuestos empleados para el tratamiento (itraconazol y fluconazol) han mostrado pocos efectos adversos cuando se emplean por poco tiempo, la administración de tratamientos prolongados puede provocar daño de diferentes grados en el paciente, ya sea por acción directa o por interacción medicamentosa debido a que los enfermos del hospital de especialidades pueden presentar diversas patologías

Otro factor importante es que los sistemas de salud sufren una sobrecarga en el número de consultas clínicas por dermatofitosis y estudios de laboratorio para el diagnóstico de esta micosis.

¿Presentaran los pacientes atendidos en el HE una resistencia al tratamiento antifúngico?

2.2. HIPOTESIS

Probablemente los casos de dermatofitosis que no responden al tratamiento son consecuencia del desarrollo de resistencia de las cepas de dermatofitos a los antifúngicos

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. General

Determinar el perfil de sensibilidad antifúngica en dermatofitos aislados de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS (HE-XXI-IMSS).

2.3.2. Específico

Determinar la sensibilidad antifúngica por especie a antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol y ketoconazol).

2.4. MATERIAL Y METODOS

2.4.1. Diseño del estudio

Se trató de un estudio prospectivo, transversal y descriptivo

2.4.2. Universo de trabajo

Cepas de dermatofitos aisladas de pacientes del Servicio de Dermatología del HE de enero a agosto del 2005.

Características clínicas de los pacientes:

- a) Edad
- b) Sexo,
- c) Localización de la infección,
- d) Tratamientos previos

2.4.3 Descripción de las variables

- a) Independiente: Pacientes con dermatofitosis
- b) Dependiente: Sensibilidad antifúngica por especie a los antimicóticos probados

2.4.4. Selección de la muestra

Se estudiaron las cepas de dermatofitos de cualquier género y especie aisladas a partir de pacientes de uno u otro sexo con o sin tratamiento antimicótico previo que acudieron a la consulta externa del HE CMN Siglo XXI-IMSS entre el 3 de enero al 31 de agosto del 2005

2.5. Procedimientos

- a) Aislamiento y conservación de cepas

Los especímenes de pacientes (escamas de uñas, de piel lampiña y piel cabelluda) se les practicó:

1. Examen directo con KOH al 15% para detectar la presencia de filamentos.
2. Cultivo en medio de agar dextrosa Sabouraud con y sin antibióticos incubadas a 25°C.
3. Examen microscópico directo de las colonias micóticas obtenidas utilizando como colorante el azul de algodón.
4. Las cepas identificadas se resembrarán en medio de agar papa dextrosa y se almacenarán a temperatura ambiente hasta su uso

- b) Estudio de sensibilidad antifúngica

En este estudio se decidió utilizar el método E-test[®], porque es relativamente fácil de realizar y permite determinar la sensibilidad de manera precisa y se realiza de la siguiente manera:

De acuerdo a la metodología publicada por Colombo *et al* (10) de manera resumida es la siguiente:

1. Resembrar la cepa a estudiar en un tubo con medio de harina de arroz (Borelli) e incubar 7 días a 25°C.
2. Agregar a 5 ml de solución salina estéril al tubo con la cepa a estudiar
3. Suspende las conidias agitando suavemente, en caso de que el número de conidias sea escaso, fragmentar parte del cultivo en un macerador de tejidos estéril.
4. Preparar una suspensión en solución salina de 10^6 conidios/ml (calcular 1000 conidios en 16 cuadros de la cámara de Newbawer).
5. Introducir un hisopo estéril en la suspensión, exprimir el exceso de líquido en las paredes del tubo e inocular por estría cerrada las cajas con medio RPMI.
6. Dejar secar las cajas y aplicar la tira con el antimicótico correspondiente (fluconazol, ketoconazol o itraconazol).
7. Tomar 10 ml de la suspensión y sembrarlos en una caja con agar dextrosa Sabouraud con antibióticos (control +).
1. Envolver las cajas en papel de aluminio e incubarlas 48 horas a 35°C.
Revisar las cajas a las 24 y a las 48 horas, si se detecta crecimiento homogéneo, hacer la lectura de sensibilidad correspondiente. Si las cajas no presentan crecimiento, incubar 5 días más a 25°C.
9. Evaluar la sensibilidad y/o resistencia de las cepas de acuerdo a los siguientes valores

Cuadro 3. Rango normal (Ultimo documento de NCCLS- M27-A)

Droga	Sensible (S) µg/ml	Sensible Dosis Dependiente (S-DD) µg/ml	Resistente (R) µg/ml
Ketoconazol	≤ 0.5	0.25 – 0.5	≥ 2
Itraconazol	≤ 0.125	0.25 – 0.5	≥ 1
Fluconazol	≤ 8	16 – 32	≥ 64

Figura 1. Cepa de *T. rubrum* sensible a los tres antimicóticos probados



Figura 2. Cepa de dermatofito resistente a los tres antimicóticos



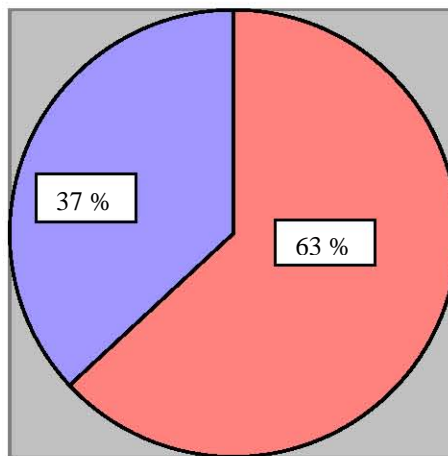
2.6. RESULTADOS

Las cepas de estudio se obtuvieron a partir de 38 pacientes con las siguientes características:

- 24 (63%) mujeres y 14 (37%) hombres. (Gráfica 1)
- Edad: Entre 18 y 69 años, con predominio en el grupo de 43 a 47 años (10 casos) (Gráfica 2)

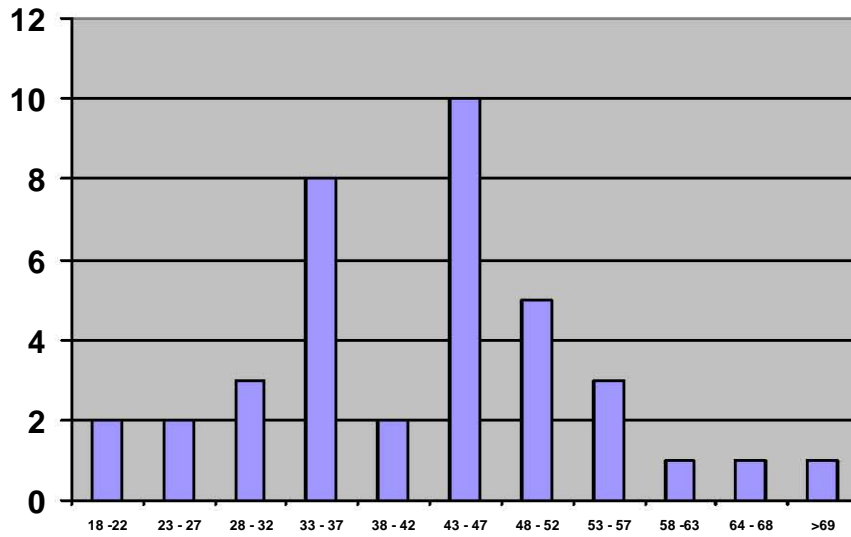
Cepas estudiadas: Se incluyeron 38 cepas de dermatofitosis aisladas de cualquier localización siendo las onicomicosis las más frecuentes (Gráfica 3).

**GRAFICA 1
DISTRIBUCION POR SEXO**

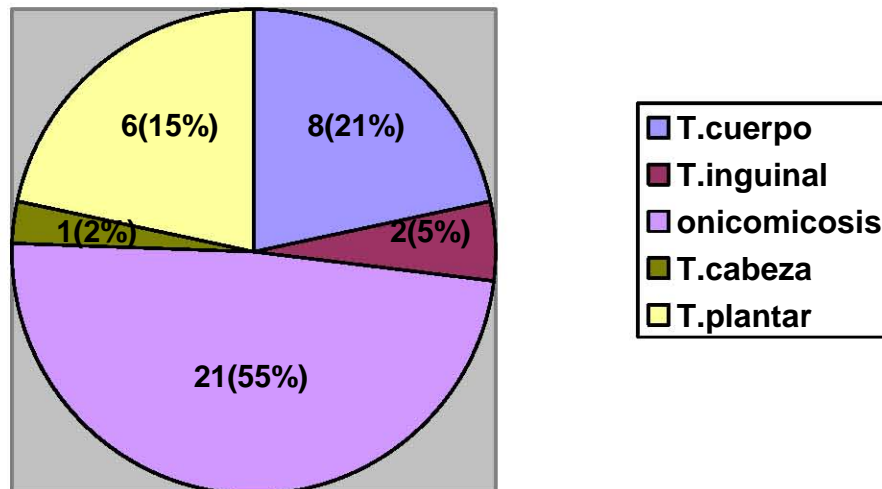


■ Hombres ■ Mujeres

GRAFICA 2
DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD



GRÁFICA 3.
DISTRIBUCIÓN DE CEPAS POR TOPOGRAFÍA



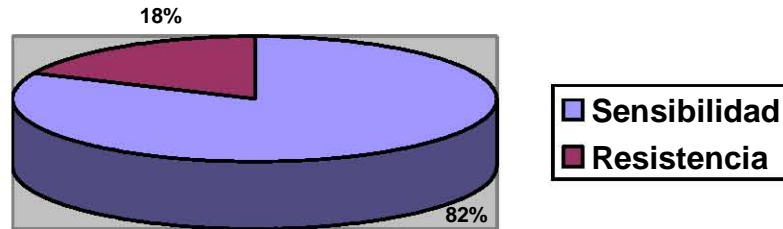
La distribución por género y especie fue la siguiente:

**CUADRO 3.
DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO Y ESPECIE.**

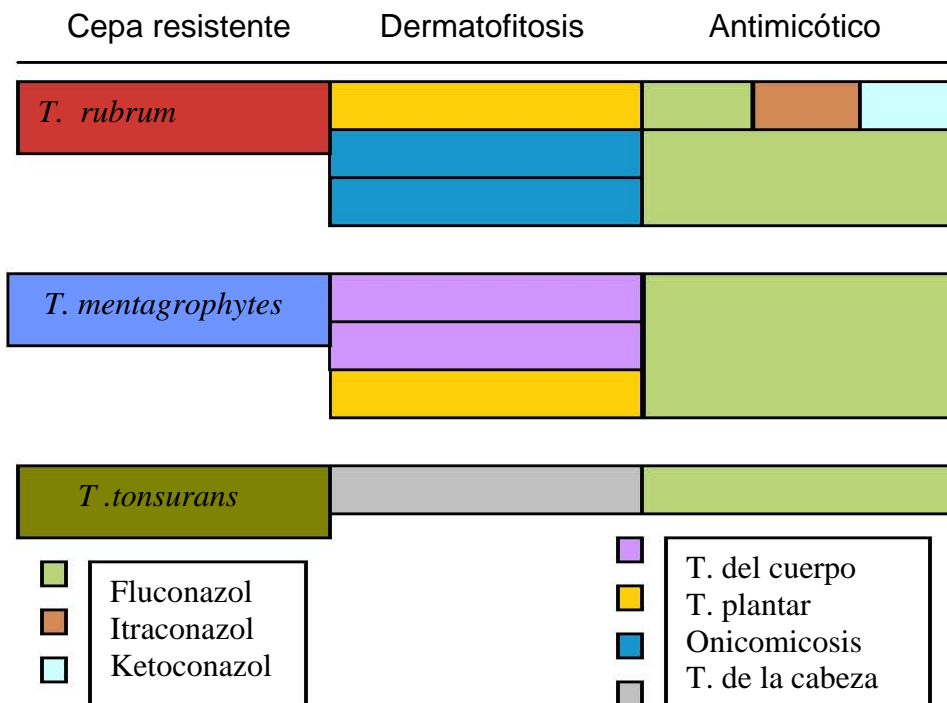
Genero y especie	Número de cepas
<i>T. rubrum</i>	27
<i>T. mentagrophytes</i>	6
<i>T. tonsurans</i>	3
<i>E. floccosum</i>	1
<i>M. canis</i>	1

Del total de las cepas aisladas, siete (18%) mostraron resistencia a uno o varios de los antifúngicos empleados.(Gráfica 4) Tres de las cepas fueron de *T. mentagrophytes*, dos de pacientes con tiña del cuerpo y una aislada de tiña plantar mostraron resistencia a fluconazol (Fig. 1). De las tres correspondientes a *T. rubrum* dos obtenidas de pacientes con onicomycosis fueron resistentes a fluconazol; mientras que, la otra aislada de un paciente con tiña plantar fue resistente a los 3 antifúngicos probados (itraconazol, fluconazol y ketoconazol) (Fig.2). La única cepa de *T. tonsurans* estudiada aislada de un caso de tiña de la cabeza mostró resistencia también a fluconazol (Gráfica 5)

**GRÁFICA 4.
PORCENTAJE DE RESISTENCIA ANTIFÚNGICA**



**GRÁFICA 5.
DISTRIBUCIÓN DE CEPAS RESISTENTES**



PARTE 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

3.1. DISCUSIÓN.

Es un hecho comprobado en la práctica clínica de los pacientes del Hospital de Especialidades, la falta de respuesta a tratamientos contra los dermatofitos. En gentes de otras micosis como es el caso de levaduras de *Candida* se han reportado algunas casuísticas de resistencia, sin embargo, en una revisión por Internet del Medline buscando “dermatophytes and resistance “hay pocos estudios, al menos publicados, lo que da relevancia a este primer trabajo del HE.

El porcentaje de cepas resistentes en este estudio (18%), en teoría ayuda a explicar la falta de respuesta al tratamiento antimicótico, desde luego, habrá que considerar otros factores como la interacción medicamentosa, por ejemplo entre los bloqueadores H2 con itraconazol, ya que se reduce su eficacia. Tampoco hay que olvidar que la inmunosupresión como resultado de múltiples patologías como el cáncer o el SIDA que pueden influir de manera negativa en la respuesta terapéutica.

(11)

Cabe destacar que las cepas estudiadas fueron solo de dermatofitos, pero el problema de resistencia podría ser aún mayor en casos de onicomicosis causadas por otros hongos filamentosos tales como *Aspergillus*, o *Fusarium*, que generalmente tienen menor respuesta al tratamiento y podría estar asociado a índices mayores de resistencia antifúngica

Por comodidad en los pacientes atendidos en el HE, con frecuencia se administran tratamientos antifúngicos o profilácticos con fluconazol, cabe la posibilidad

de que se estén “seleccionando” cepas y este fenómeno de cómo resultado que el azólico al que las cepas presentaron más resistencia fue el fluconazol

Entre los mecanismos de resistencia descritos tenemos:

1. Modificaciones de la enzima blanco: a) por aumento o disminución de los niveles enzimáticos y b) por la capacidad de interacción con el antimicótico, aún sin impedir la función fisiológica de la enzima en la célula

2. Concentraciones ineficaces del antimicótico en el sitio de acción: a) por existencia de barreras de permeabilidad en la célula. En algunas cepas de hongos se ha demostrado alteraciones en los lípidos de la membrana con una disminución en la relación esteroides/fosfolípidos que son responsables de la impermeabilización y por lo tanto de la no penetración de los azoles b) Por la existencia de sistemas de bombeo activo al exterior de la célula, también llamados transportadores.

3. Expresión de genes transitorios, también llamada resistencia epigenética. Se refiere a que algunas cepas de hongos (ej. *Candida*) son resistentes transitoriamente a una droga mientras se esté administrando, al eliminarse la droga la cepa del hongo se revierte a susceptible y esto se ha demostrado con la administración del fluconazol

En pocos hongos filamentosos se ha determinado cual es el responsable de la resistencia, esta carencia de conocimientos es mayor aún en los agentes causantes de tiñas.

Este estudio prospectivo demostró resistencia antifúngica en un 18% de las cepas estudiadas principalmente a fluconazol, lo cual pone de manifiesto que es un factor importante en la falta de respuesta al tratamiento Esta preponderancia por el fluconazol

puede explicarse a que es un antimicótico ampliamente utilizado por un lado por su cómoda dosificación

3.2. CONCLUSIONES.

Es un hecho, que además del aumento en el número de las infecciones micóticas principalmente en pacientes inmunosuprimidos, actualmente se agrega el problema de la resistencia a los antifúngicos, cuya frecuencia tiende a aumentar.

En este estudio se demostró la existencia de resistencia antifúngica de dermatofitos que correspondió a un 18 % del total de las cepas estudiadas

El género que mostró mayor resistencia fue *T. rubrum*, quizá por ser el agente etiológico más frecuente.

Es necesario, por un lado, utilizar adecuadamente los antimicóticos de elección y determinar a medida de lo posible la sensibilidad de las cepas aisladas principalmente en casos que requieran tratamientos prolongados,, por otro lado en un futuro la investigación deberá enfocarse al desarrollo de nuevos antimicóticos con menos problemas de resistencia, para que así los pacientes con dermatofitosis crónicas logren la curación definitiva y en menor tiempo posible.

Bibliografía

1. Arenas-Guzman R. Dermatofitosis en México. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 63-67
2. Arenas-Guzmán R. Micología Médica Ilustrada. Segunda Edición. Ed. McGraw Hill. México, 2003: 61-81
3. Arikian R, Einarson T.R, Kobelt G and Schbert F. Análisis fármaco económico internacional de tratamientos orales para la onicomycosis. Br. J. Dermatol 1994; 130(suppl.43): 35-44.
4. Baran R. Feuilhade M. Datry A. A randomized trial of amorolfine 5% solutions nail lacquer combined with oral terbinafine compared with oral terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. Br J Dermatol 2000; 142: 1177-1183.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatología. Madrid España. Mosby. 2004:1174-1185.
6. Bonifaz A. Aspectos Micológicos de las Micosis más Frecuentes en México. Medicine 1988; 19 (Supl. Enfermedades infecciosas): 2380 -2385.
7. Bonifaz A. Micología Básica Ilustrada. Segunda Edición. Méndez Editores. México 2000: 35 – 92
8. Bruckbauer HR and Hofmann H. Systemic antifungal treatment of children with terbinafine. Dermatology 1997; 195: 134-136.
9. Carrillo-Muñoz AJ, Abarca L, Quindós G. Pruebas de estudio de sensibilidad a los antifúngicos. Factores y variables que influyen en su realización en el laboratorio. Revista Iberoamericana de Micología 1994: 105 -110

10. Colombo AL, Barchiesi F, Mc Gough DA, Rinaldi MG. Comparison of E- test and Nacional Comitite for Clinical Laboratory Standard Broth Macrodilution Method for Azole Antifungal Susceptibility Testing. *J. Clin Microbiol* 1995; 33: 535 -540
11. Craig N, Howard Ch, Lorie G. Tinea corporis in human immunodeficiency virus-positive patients: case report and assessment of oral therapy. *Int J Dermatol* 2003; 42:839-843.
12. Cribier B, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: A reiew in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatolo* 2004; 150: 414-420-
13. De Doncker P, Gupta AK, Marynissen G, Stoffels P, Heremans A. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycoses: An overview. *J. Am Acad. Dermatolol* 1997; 37: 969-974
14. De Lucca A, Walsh T. Antifungal peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999. 43: 1-1126.
15. Drake LA, Shear NH, Arlete JP, Cloutier R, Danby FW. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American Multicenter Trial. *J Am Acad. Dermatolol* 1997; 37:740-5.
16. Ellis D. H. Novel Treatment Strategies for Superficial Mycoses. *J. Am Acad Dermatolol* 1999; 40: S3-8.
17. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis *Br J Dermatolol* 2003; 149 (Suppl 65):1-4

18. Fernández Torres B, Pereiro M, Llovo J, Otero X, Toribio J. Influencia del tiempo de incubación en la determinación de la actividad antifúngica in vitro de terbinafina frente a *Trichophyton rubrum*. *Revista Iberoamericana de micología*. 1998;15: 290-293.
19. Fitzpatrick Thomas B, Freedberg I, Eisen Arthur et al, *Dermatología en Medicina General*. Panamericana.2003 Tomo III: 2479-2494.
20. Ghannoum M. Rice L. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clinical Microbiology reviews*. 1999;12: 501-517.
21. Goodfield M, Adrew L, Evans E. Tratamiento a corto plazo de la onicomycosis por dermatofitos con terbinafina. *Br. J. Dermatol* 1992; 304: 1151-1154.
22. Gupta A, Coolí Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafina, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity. *Br. J. Dermatol*, 2003; 149: 296-305.
23. Gupta AK, Fleckman P. Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J am Acad Dermatol* 2000; 43 (suppl 4): S70-S80.
24. Gupta AK, Katz I, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafina and their management. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1999;41:237-249.
25. Gupta AK, Sherar NH. Terbinafina: An update. *J. Am Acad. Dermatol* 1997;37: 979-88.
26. Hudson M. Antifungal Resistance and over-the Counter availability in the UK: A Current Perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48:345-350.

27. López-Martínez R, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, Castañón Olivares R. Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. Segunda Edición. Ed. Trillas, México, 2004
28. López-Martínez R, Sánchez Paredes E, Hernández Hernández F, Manzano Gayosso P, Méndez Tovar LJ. Aportaciones al Estudio Epidemiológico de las Dermatofitosis. Rev. Med. IMSS 2000; 38: 455-458.
29. Macotela-Ruiz E, López R, Ancona A, Estudio taxonomico y tratamiento doble ciego con griseofulvina local incorporada a "fuzene" en pacientes con dermatofitosis. Dermatología. Rev. Mex 1972; 16: 187-193.
30. Manzano P, Méndez L.J. et al., Dermatophytoses in México City. Mycoses 1994, 37pp. 49 – 52
31. Méndez- Tovar LJ, López R, Hernández F. Actualidades en Micología. Segunda edición. Ed. De la Facultad de Medicina UNAM. México.2004.
32. Méndez-Tovar LJ, López Martínez R, Macotela Ruíz E, Manzano Gayosso P, Serrano Jaen L, Carmona Castañón A y Mondragón Gonzalez R. Variación en la frecuencia de micosis en México. Revista Argentina de microbiología. 1999, 31: 107-113
33. Méndez-Tovar LJ, Lemini López A, Hernández Hernández F, Manzano Gayosso P, Blancas Espinoza R. y López Martínez R. Frecuencia de micosis en tres comunidades de la Sierra norte de Puebla. Gac. Méd. Méx. 2003, 139:118-122.
34. Piraccini B. White Suprficial Onychomycosis: epidemiological, clinical and Pathological Study of 79 patients. Arch Dermatol 2004; 140:696-701.
35. Polak A. Combination of Amorolfine with varios Antifungal Drugs Dermatophytes. Mycoses 1993; 36: 43-49

36. Rex JH, Pfaller MA, Walsh T. Antifungal Susceptibility Testing : Practical Aspects and Current Challenges. Clin. Microbiol Rev. 2001: 643-658.
37. Rippon John . Tratado de Micología Médica. México. McGraw Hill.1990: 186-292.
38. Rubio-Calvo MC, Gil Tomás J, Benito Ruesca R. Micosis más frecuente en nuestro medio. Revista Iberoamericana de micología. 2002, 84: 607-615.
39. Saez MM, Monroy E, Arenas R. Onicomycosis mixtas. Dermatología Rev. Mex. 1999;43:208-12.
40. Segunda revisión del consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis superficiales. 2003: 15 – 21
41. Serrano-Jaén L, Méndez Tovar LJ. Onicomycosis en Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Características clínicas y epidemiológicas. Med Cut ILA 1995; 23: 387
42. Sary A, Sarnow E. Fluconazole in the Treatment of tinea corporis and tinea cruris. Dermatology 1998;196: 237-241.
43. Topley and Wilson's. Microbiology and Microbial infections. Novena edición. Editorial. 2002: 517-529
44. Wagner D, Sohnle P. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeast. Clinical Microbiology Reviews 1995; 8:317-335
45. Watson AB, Marley JE, Ellis DH, Williams TG. Terbinafine in onychomycosis of the toe-nail: a novel treatment protocol. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 775-9
46. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clinical Microbiology Reviews 1995; 8: 240-259

47. White T, Marr K, Bowden R. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clinical microbiology reviews*; 1998; 11: pp. 382-402
48. XVI Jornadas de médicos residentes CMN Siglo XXI. *Memorias* 2003: 98
49. Zaias N, Rebell G. Clinical and mycological status of the Trichophyton mentagrophytes (interdigitale) syndrome of chronic dermatophytosis of the skin and nails. *Int J of Dermatol* 2003;42:779-788