



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN PATOLOGÍA
CLÍNICA**

ONICOMICOSIS POR HONGOS FILAMENTOSOS DIFERENTES A
LOS DERMATOFITOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD MÉDICA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. RAMÓN ANTONIO RANGEL BERRUECOS

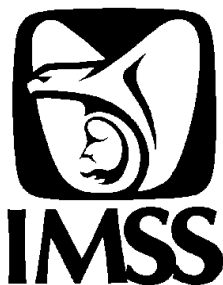
DIRECTORA DE TESIS: DRA. NOEMI PATRICIA CASTILLO TORRES

ASESOR: DR. LUIS J. MÉNDEZ TOVAR.

CO-ASESORA: DRA. PATRICIA MANZANO GAYOSSO.

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011





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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AUTORIZACION DE TESIS:



UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD, HOSPITAL
DE CARDIOLOGÍA, C.M.N.
SIGLO XXI



DR. MOISÉS CUTIEL CALDERON ABBO

DIRECTOR GENERAL

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS



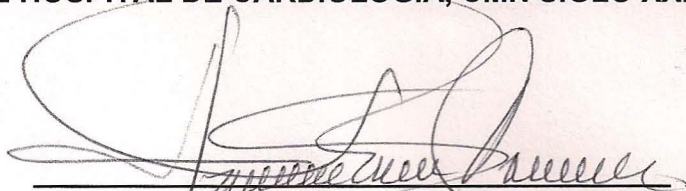
DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS



HOSP. DE CARDIOLOGÍA
C.M.N. SIGLO XXI

COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD



DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS



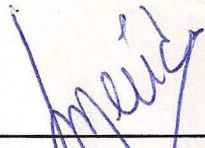
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
C.M.N SIGLO XXI



16 AGO 2011



DEFATURA DE LA DIVISION DE
SERVICIOS DE DIAGNOSTICOS
Y TRATAMIENTO



ASESOR DE TESIS

DR. LUIS J. MÉNDEZ TOVAR

**LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**

INDICE

1.- Introducción.....	3
1.1 Consideraciones Generales.....	3
1.2 Antecedentes históricos.....	6
2.1 Planteamiento del problema.....	23
2.1.1 Justificación.....	24
2.1.2 Pregunta de investigación.....	25.
2.2 Objetivos.....	26
2.3 Hipótesis.....	27
2.4 Variables.....	28
2.5 Material y Métodos.....	29
2.5.1 Tipo y diseño del estudio.....	29
2.5.2 Población y muestra.....	29
2.6 Criterios de selección.....	30
2.7 Procedimiento.....	30
3.- Resultados.....	31
4.- Discusión.....	38
5.- Conclusión.....	40
5.1 Bibliografía.....	41

1.- INTRODUCCION.

1.1 Consideraciones generales:

La palabra onicomicosis procede del griego *onychos* que significa uñas y *mycosis* significa infección por hongos. Las onicomicosis se encuentran entre las patologías dermatológicas más frecuentes. Por su etiología las podemos clasificar en a) las causadas por dermatofitos; b) las ocasionadas por diversas especies de levaduras; y c) por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos (OND).

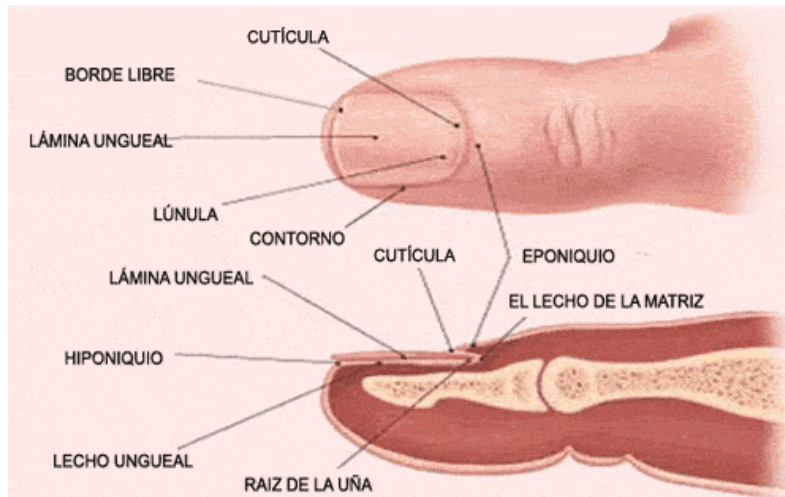
Anatomía de la uña.

La uña está formada por la matriz, la placa y el lecho ungueal:

- La matriz es la raíz de la uña y la lúnula, la parte distal de la matriz, visible en muchas personas con un color diferente al resto de la uña.

- La placa ungueal es lo que normalmente conocemos como uña, un conglomerado de células córneas dispuestas en capas. La cara superficial es lisa y brillante y la cara más profunda presenta estriaciones que encajan con las estriaciones complementarias del lecho ungueal. La placa ungueal está rodeada por el perioniquio, constituido por los pliegues ungueales proximal y laterales.

El lecho ungueal es el tejido conectivo adherente que está debajo de la placa ungueal. El hiponiquio es la zona que marca la transición entre el lecho ungueal y el pulpejo del dedo, donde empieza el borde libre de la uña.



Epidemiología.

La importancia de la onicomicosis, ha sido considerada por diferentes autores como la micosis superficial más difícil de diagnosticar y tratar, planteándose que aun cuando aparentemente se realiza un diagnóstico y tratamiento correcto, uno de cada cinco pacientes no se cura, en lo laboral la presencia de una onicomicosis puede condicionar diferentes actividades, por ejemplo, manipuladores de alimentos, maestras, secretarias, trabajadores de clubes deportivos, entre otros, impidiéndoles desempeñarse normalmente en sus funciones. El reintegro a sus tareas habituales es variable en función del número de uñas afectadas, de la extensión de las lesiones y del agente causal, generan gastos considerables en el sistema de salud y muchas veces las onicomicosis son tratadas pura y exclusivamente como un problema cosmético de importancia relativamente menor, desconociéndose el impacto real que tiene esta enfermedad, alterando la calidad de vida de los pacientes en todos los aspectos antes mencionados⁷.

La onicomicosis se presenta en uno u otro género, pero predomina en el masculino con una relación 2:1. Las onicomicosis se incrementa con la edad y por

ello, es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, en un estudio de 210 ancianos con sospecha de onicomicosis, la frecuencia fue de 44-7%².

En niños, esta infección es poco frecuente en países desarrollados. En países de América Latina la frecuencia cambia, un estudio mexicano realizado en 2006 en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González tomando los siguientes grupos: lactantes (0-2 años), pre-escolares (3-5 años), escolares (6-12 años) y adolescentes (13-18 años), en total, se reportó una frecuencia del 4.8% siendo los mas afectados los escolares y los adolescentes, relacionado con incremento en los factores de riesgo como la práctica deportiva frecuente con uso de calzado tenis, asistencia a balneario y clubes deportivos entre otros³.

En la población general, los factores de riesgo son el uso de zapatos cerrados y/o de plástico, hiperhidrosis, habitar en condiciones de hacinamiento, como: cuarteles, internados, prisiones, o actividades que condicionen frecuentemente humedad excesiva en pies o manos. La onicomicosis representa el 30% de las micosis superficiales y el 50% de todas las patologías ungueales¹, afectándose las uñas de los pies en un 90% de los casos y de las manos en un 10%⁴⁻⁵.

Por su etiología, las onicomicosis se divide en tres grupos: a) las causadas por los **dermatofitos**; b) las ocasionadas por diversas especies de **levaduras** y c) las causadas por **hongos filamentosos no dermatofitos** que pueden ser dematiaceos o hialinos⁶⁻⁷.

1.2 Antecedentes Históricos:

a) Dermatofitos:

Constituyen un grupo de hongos estrechamente relacionados desde el punto de vista taxonómico y caracterizado por su queratinofilia: capacidad para invadir las estructuras queratinizadas es decir piel, uñas y pelo; siendo los responsables de las dermatofitosis. En la actualidad el grupo de dermatofitos está constituida por unas 40 especies distintas (variando con diferentes autores) sin embargo los mas frecuentes están agrupados en el género *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*⁸⁻⁹.

Desde el punto epidemiológico los dermatofitos suelen dividirse en tres grandes grupos, dependiendo cual sea su habitad principal. Así se distinguen dermatofitos **geofilicos** cuyo principal reservorio ecológico está en el suelo donde se alimentan de restos de queratina y de donde pueden pasar a infectar las estructuras queratinizadas del hombre; **zoofilicos** son los que atacan por lo regular a animales y, por el contacto de estos con el hombre pueden infectarlo y por último los **antropofilicos** que han llevado la selectividad del parasitismo hasta el punto de hacerse dependientes de la queratina humana¹⁰.

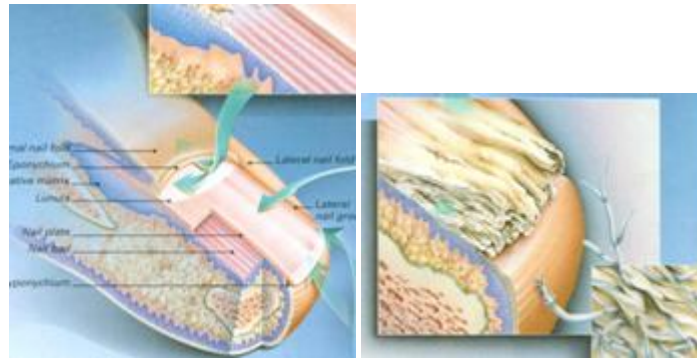
Antropofilico	Zoofilico	Geofilico
<i>T. rubrum.</i>	<i>M. canis.</i>	<i>M. gypseum.</i>
<i>T. tonsurans.</i>	<i>M. nanum.</i>	<i>T. terrestre</i>
<i>T. mentagrophytes</i> <i>var interdigitale.</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>var mentagrophytes.</i>	
<i>T. violaceum.</i>	<i>M. gallinae.</i>	
<i>T. concentricum.</i>	<i>T. verrucosum.</i>	
<i>E. floccosum</i>	<i>T. equinum</i>	

Los agentes más frecuentes de onicomicosis por dermatofitos son *Trichophyton rubrum* en 87%, *T. mentagrophytes* en 10% y en casos excepcionales se aíslan *Microsporum gypseum* y *M. canis*⁶. Éstas infecciones se originan casi siempre por auto inoculación a partir de dermatofitosis crónicas de los pies, de tal manera que las conidias o filamentos se depositan entre el borde libre de la lámina y el hiponiquio de las uñas de manos y pies y se inicia la digestión de la queratina. La lesión avanza casi siempre en dirección hacia la matriz ungueal. En menor proporción puede iniciar en los pliegues laterales o bien el proximal. En algunos casos, parasita superficialmente la lamina ungueal⁷⁻¹¹.

Generalmente el padecimiento es asintomático y tiene un curso crónico, las alteraciones ungueales se caracterizan clínicamente por engrosamiento de la uña de tres a cinco veces su espesor original (paquioniquia), también se presentan onicolisis, onicorrexis, pérdida del brillo de la lámina ungueal y discromías⁶.

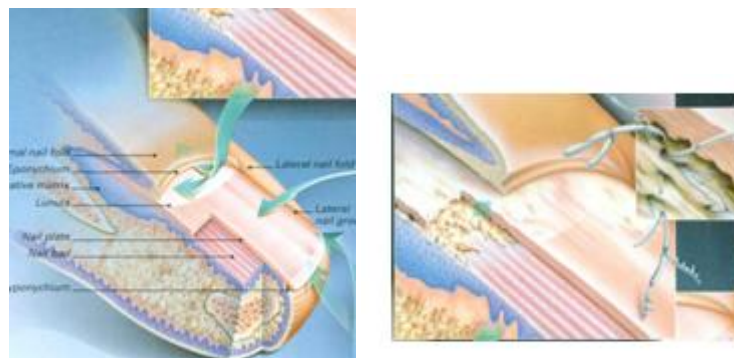
Las variedades clínicas de las infecciones por dermatofitos, se dividen en:

- Subungueal:
 - Distal (OSD y Lateral (OSL): son las más comunes generalmente causadas por dermatofitos, afecta principalmente hiponiquio y los bordes laterales, extendiéndose en dirección proximal produciendo hiperqueratosis subungueal.



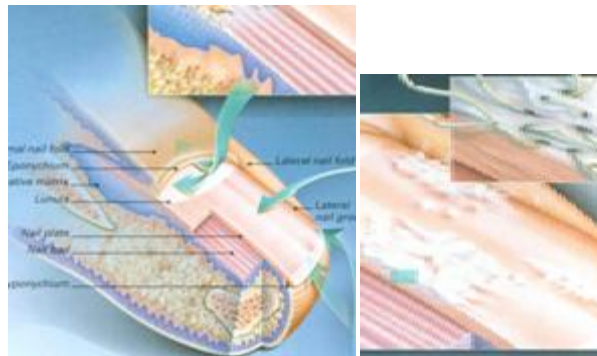
Onicomiosis subungueal distal

- Proximal (OSP): Se presenta en pacientes con inmunosupresión por ejemplo SIDA, enfermedad vascular y diabetes. Se observan leuconiquias originadas en el borde proximal y se extienden hacia el borde distal. En la mayoría de los casos se afectan varias uñas de manera simultánea en un periodo corto.



Onicomiosis subungueal proximal

- Blanca superficial (OSB): causada principalmente por *T. mentagrophytes*. La lesiones afectan el centro de la uña por su cara dorsal, el color de las lesiones es blanco y le da un aspecto despulido a la uña. La destrucción de la uña es rara en esta variedad.



Onicomicosis blanca superficial

- Distrofica total (ODT): se caracteriza por la destrucción total de la lamina ungueal¹²⁻¹⁶.

b) Levaduras:

Nos referimos con este término a hongos generalmente unicelulares que adoptan una morfolología redonda u ovalada, pero más importante que la forma, es que su reproducción asexual se realiza por procesos blasticos. Las levaduras son muy abundantes en la naturaleza con cientos de géneros y especies ya que se pueden adaptar a muy diversos sustratos entre ellos la piel humana y sus anexos. Las especies de *Candida* forman parte de la flora normal del hombre, encontrándose en el tracto gastrointestinal y genitourinario. Con respecto a las formas de crecimiento, las blastosporas predominan en el estado saprófito y las pseudohifas o pseudomicelios en las invasivas, por lo tanto, para considerar a *Candida* como

patógeno primario capaz de producir enfermedad ungueal invasiva algunos autores establecen que deben observarse pseudohifas al examen microscópico directo y crecer en cultivo como colonias típicas en forma aislada, sin otros patógenos concomitantes (dermatofitos o mohos). La presencia de esporas puede observarse cuando *Candida* es un patógeno secundario o comensal¹³⁻¹⁴.

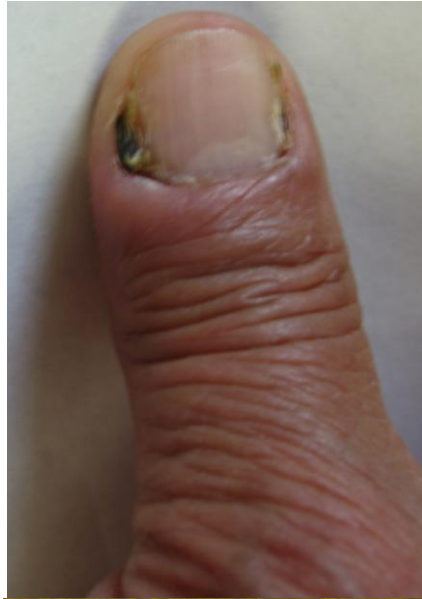
Las onicomycosis por levaduras predomina el sexo femenino, se presentan con mayor frecuencia en pacientes que realizan actividades que implican contacto frecuente con agua y por ende exceso de humedad como: lavandera, amas de casa, trabajadores de limpieza, padecer diabetes mellitus, traumatismos (manicura o pedicura), o inmunosupresión¹¹⁻⁹.

Las infecciones en las uñas de las manos son más frecuentes que en las causadas por dermatofitos o por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos. Es la segunda micosis que afecta las uñas, según Bonifaz y col. su frecuencia varía entre 2.8% y 4.4%⁷. Arenas y col. Reportan de un 2 a 3% del total de las onicomycosis, en un estudio reciente se reporta un 35.5%¹¹⁻¹².

El agente etiológico más frecuente es *C. albicans*, sin embargo, en las uñas, algunas casuísticas demuestran la elevada frecuencia de *C. parapsilosis*¹⁵. De este tipo de onicomycosis tenemos las siguientes variedades:

- *Paroniquia crónica con distrofia ungueal secundaria*: frecuente en personas que trabajan con las manos mojadas, la humedad continua daña la cutícula perdiendo su propiedad de barrera siendo entrada de microorganismos en el espacio subcuticular

- *Infección distal de la uña*: es rara se presenta en pacientes con fenómeno de Raynaud, es rara que se presente en los pies y produce poca hiperqueratosis subungueal.
- Onicomycosis en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, donde ocurre invasión directa por *Candida* en pacientes inmunosuprimidos, afectando por completo las uñas de manos y pies.
- *Candidiasis secundaria*: se asocia en pacientes con psoriasis¹¹⁻⁸.



Onicomycosis por *Candida*



Onicomycosis por *Candida* con perionixis

c) Hongos Filamentosos Diferentes a los Dermatofitos (mohos):

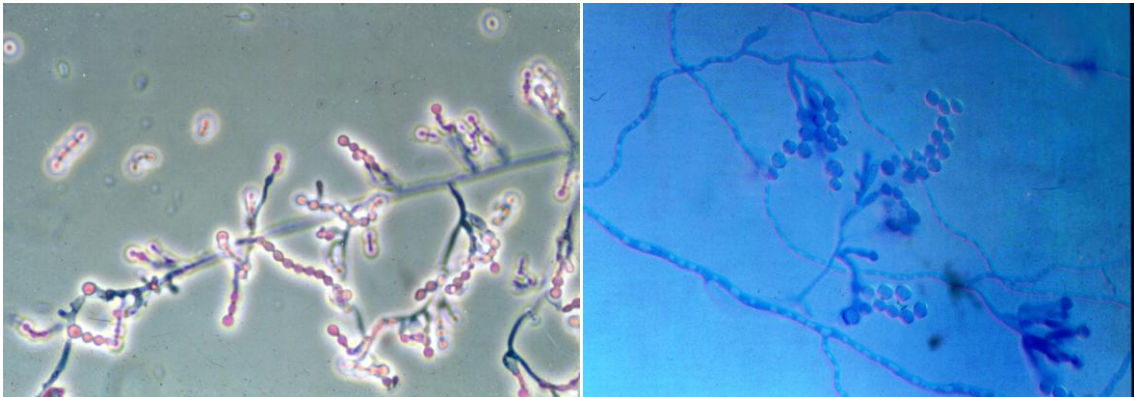
En las últimas décadas, se han demostrado cada vez con mayor frecuencia, casos de onicomycosis por hongos filamentosos (mohos) diferentes a los dermatofitos (OND). Debido a que la mayoría de estos agentes son contaminantes se deben cumplir criterios estrictos y la observación de estructura parasitarias, el aislamiento repetido y la obtención del mismo hongo en cuando menos 5 puntos de inóculo para aceptar que estos hongos sean el verdadero agente causal y no un contaminante⁶.

En nuestro país se desconoce con exactitud la frecuencia de estos agentes así como su relación con diversos factores predisponentes. La prevalencia es variable, investigaciones realizadas por Moreno y col. Reportan del 2% al 12% del total de las onicomycosis⁴. En países de América del Sur como Colombia y Venezuela reportan un 12.4%, y 4.89%¹⁶⁻¹⁷ respectivamente. En Canadá se reportó el 3.3%¹⁸, mientras que en Estados Unidos de América una investigación reportó el 8%¹⁹, y otro estudio 3 al 4%²⁰. En Europa, en un estudio realizado en Italia se encontró que los mohos el causan 17.5%²¹⁻²²,

Los hongos filamentosos no dermatofitos que causan estas infecciones aunque no son queratinofilicos estrictos, pueden desarrollarse sobre piel o uñas porque entre las muchas enzimas inducidas que producen está la keratinasa ²³.

Estos hongos filamentosos pueden ser hialinos como: *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, *Acremonium sp*, *Scytalidium hialinum* y *Onychocola canadienses*; o bien, dematiaceos, el más frecuente es *Scytalidium dimidiatum*⁴.

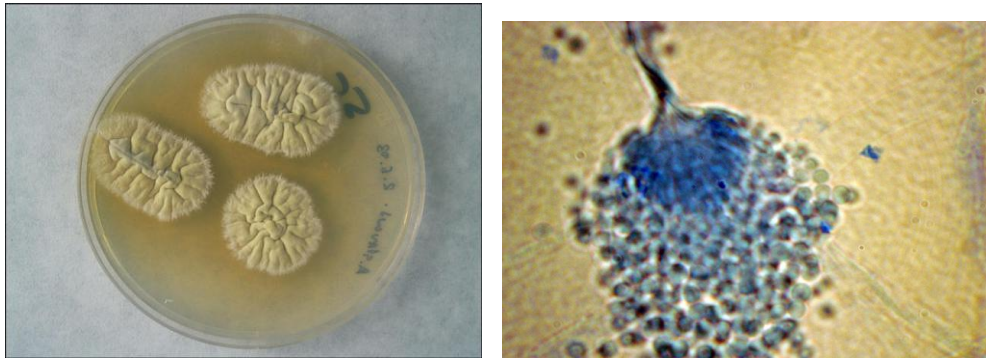
Scopulariopsis: Posee una amplia distribución aunque su hábitat principal es geófilo. Se ha llegado a encontrar en cavernas junto con *Histoplasma*. Son hongos filamentosos hialinos, las colonias son de color amarillento, nunca verdoso. La forma de conidiogénesis es en pincel y recuerda al *Penicillium*. Las fiálides bien formadas, en forma de botella, los conidios presentan anélicos²⁴.



Examen microscópico de una colonia de *Scopulariopsis*

El género **Aspergillus** se aísla con bastante frecuencia en las onicomycosis de los pies, casi siempre afectando los primeros dedos. Las especies causantes van desde *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. flavus*, *A. níger*, *A. fumigatus*, *A. candidus*. Los

que se encuentran mayormente involucrados en onicomicosis son el *A. flavus*, *A. terreus*. Todos son hongos filamentosos e hialinos de crecimiento rápido. La mayoría de ellos, de distribución universal, frecuentemente contaminantes en el laboratorio, pueden pasar desapercibidos²⁵.



Cultivo e examen directo de *Aspergillus*

Fusarium: Las especies de este género son fitopatógenos de amplia distribución. La característica principal es la producción de conidios multiseptados en forma de huso. La taxonomía es compleja debido al gran número de especies en la naturaleza. Las especies más frecuentes causantes de onicomicosis son: *F. solani* y *F. oxysporium*²⁶.



Microconidias de *Fusarium* con azul de algodón

Scytalidium: Este género produce infecciones adquiridas por el contacto con tierra o material vegetal. Es considerado un coelomiceto, es decir un hongo

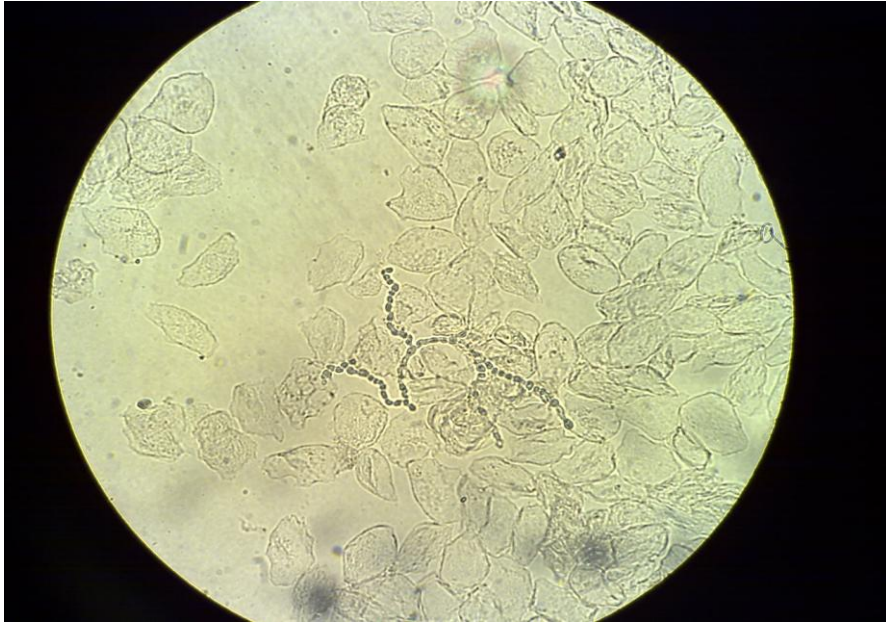
parásito y saprofito de plantas y suelo, donde no se ha comprobado la infección interhumana. Existen dos especies, una hialina denominada *Scytalidium hyalinum* y otra dematiácea o *Scytalidium dimidiatum* esta última especie puede producir infecciones cutáneas en manos y pies, pero también puede causar onicomycosis a nivel de los pies. Es un moho de crecimiento rápido con micelio abundante grisáceo algodonoso, con reverso negruzco y se describe en áreas del Caribe y Oeste de África. Su crecimiento se ve sensiblemente inhibido por el uso de cicloheximida en los medios de cultivo²⁷.

El aspecto clínico de las OND es inespecífico e indistinguible de las causadas por dermatofitos, no hay estudios que reporten si se afectan más comúnmente las uñas de los pies o de las manos. Las principales variedades clínicas son la onicomycosis subungueal distal y lateral y en menor medida la blanca superficial. Algunas especies como *Scytalidium* produce onicodistrofia parecida a los dermatofitos; Las especies de *Acremonium*, *Fusarium* y algunos *Aspergillus* suelen dar la forma blanca superficial, las infecciones por *S. brevicaulis* suelen adoptar la forma de onicolisis subungueal distal, tal como ocurre con los dermatofitos y en la forma distrófica total suele acompañarse de paroniquia dolorosa⁴⁻³³.

METODOS DIAGNOSTICO EN LAS ONICOMICOSIS:

Los síntomas clínicos se confirman con la identificación de los hongos mediante varias técnicas, como microscopia directa con hidróxido de potasio (KOH), combinación de KOH mas dimetilsufoxido (DMSO), combinación de KOH con DMSO y negro de clorazol, estudio histomicologico con acido peryodico de Schiff (PAS) y cultivos en agar de Sabouraud y agar Sabouraud adicionado con antibiótico⁹.

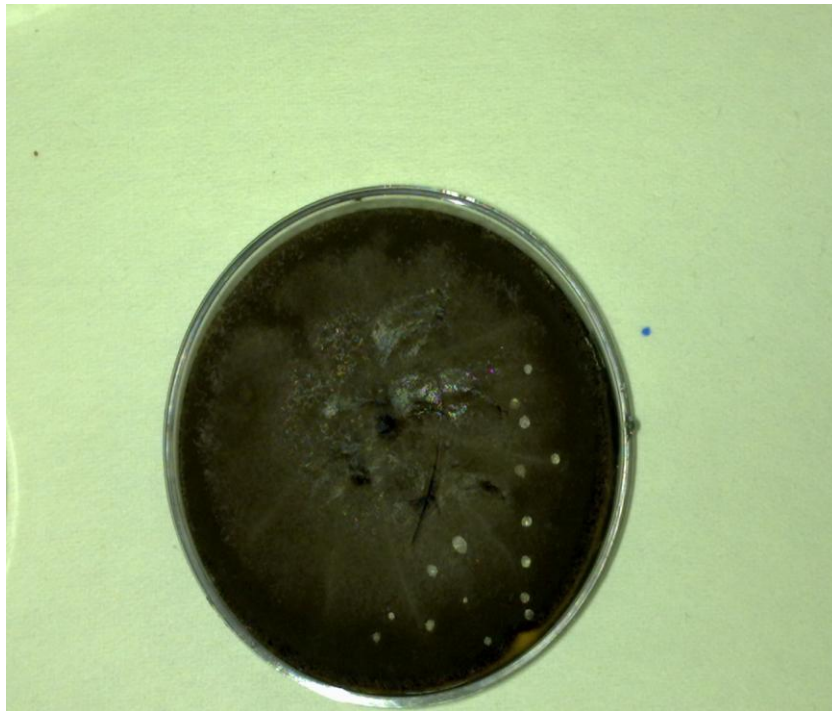
El examen directo con microscopia óptica consiste en la observación de las escamas obtenidas por raspado en portaobjetos con KOH al 10 o 20%, y permite la confirmación inmediata de de los elemento fúngicos en la muestra, teniendo una buena sensibilidad y es mas especifico que el cultivo, con un 76.5% de sensibilidad y 86.1% de valor predictivo negativo para el diagnóstico de onicomicosis, en comparación con 53.2% de sensibilidad y 69% de valor predictivo negativo del cultivo. No obstante, requiere destreza para descartar los artefactos (fibras, burbujas de aire, fragmentos de queratina y otros materiales que mimeticen las estructuras fúngicas) del laboratorio y genera falsos negativos en 5 a 15% de casos, además de no determinar la especie del agente causal involucrado en la infección³².



Examen directo de escamas de uñas con KOH al 15% mas DMSO

La identificación de agentes patógenos mediante cultivo implica la inoculación del tejido ungueal pulverizado en medios especiales. Los hongos se identifican con base en la velocidad de crecimiento en una temperatura de 26° a 30°C con un promedio de tiempo de 2-4 semanas, esta técnica requiere personal capacitado y

experimentado en el manejo de especímenes micológicos sobre todo por los errores en la interpretación de los organismos cultivados³².



Cultivo agar Sabouraud adicionado con antibiótico.

TRATAMIENTO DE LAS ONICOMICOSIS:

Los tratamientos son necesariamente largos debido al lento crecimiento de las uñas, y durante gran parte de este periodo no llegan a observarse efectos satisfactorios inmediatos por parte del paciente. Factores como diagnóstico micológico incorrecto, alteraciones secundarias de las uñas, agentes etiológicos multirresistentes, inmunodeficiencia, diabetes o enfermedad vascular periférica influyen en la baja tasa de curación y la elevada tasa de recidivas. Es importante considerar los problemas de índole farmacológica relacionadas con la capacidad de penetración y el porcentaje de retención del antifúngico en la uña y la

resistencia. Es necesario conocer el perfil y el espectro de actividad del fármaco seleccionado, y también, aunque no de forma imprescindible determinar la sensibilidad del agente etiológico. Esto hace valorar el papel que desempeña el estudio de sensibilidad a los antifúngicos en el laboratorio de micología y la utilidad de este para el médico tratante, si bien este tipo de pruebas, solo están recomendadas para aislamiento de enfermedades sistémicas graves¹⁶⁻³⁴.

Los métodos quirúrgicos de eliminación total o parcial de la uña no son aconsejables por los posibles problemas posteriores como la afectación en el crecimiento de la uña, y por lo tanto el desarrollo de una uña con predisposición a la infección fúngica y con tendencia a la reinfección, además del efecto antiestético que produce¹⁶.

El tratamiento de las onicomycosis las podemos clasificar en a) terapia tópica y b) terapia sistémica. Terapia tópica: el uso de esta terapia esta asociada a las infecciones que no afectan grandes áreas, el 85% de las onicomycosis son incapaces de responder al tratamiento tópico. En general los resultados obtenidos mediante administración tópica pueden mejorarse con la asociación de tratamientos orales. No obstante, la utilidad del tratamiento tópico esta, en términos terapéuticos reservada para los casos de contraindicación de administración oral y también como profilaxis.

El terapia sistémica esta indicada en casos de onicomycosis con afectación superior del 50% de la lamina ungueal y ante el fracaso del uso de terapia tópica. Se describirá brevemente a cada familia de antifúngicos y los más representativos de cada familia y su indicación en las onicomycosis:

- **Azoles:** su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la enzima lanosterol demetilasa, que induce un efecto fungistático que frena la proliferación del hongo, y se necesitan concentraciones mas altas para lograr un efecto fungicida. Los antifúngicos azólicos actúan mas lentamente si se comparan con los poliénicos (anfotericina B, nistatina) y, prevalece entre los primeros, una mayor selectividad por las membranas fúngicas, esta característica garantiza una menor toxicidad. Son moléculas con un marcado carácter lipófilo lo que facilita acumulación de moléculas activas en forma de reservorio en el estrato corneo de la piel.
- **Alilaminas:** los antifúngicos de esta familia tienen un mecanismo basado en la inhibición de la síntesis de ergosterol pero lo hacen interfiriendo una reacción enzimática distinta a los compuestos azólicos. En especial la terbinafina y la amorolfina son capaces de provocar una doble acción, tanto fungicida como fungistática, y esta actividad se ve favorecida con el tejido adiposo y epitelial gracias a su carácter lipófilo de ambas moléculas. Además la vida media en las uñas es muy prolongada, importante para este tipo de infecciones³⁴.

En cuanto al tratamiento, las OND muchas veces son resistentes a los tratamientos habituales con azólicos, principalmente se ha visto resistencia al fluconazol. Algunos médicos investigadores recomiendan terapia combinada tópica y sistémica para evitar tratamientos por más de 8 meses (comunicación personal).

Aparentemente, el itraconazol y los nuevos triazoles de segunda generación como el posaconazol y voriconazol ayudarán en estos casos generalmente rebeldes al tratamiento.

Aunque estudios *in vitro* demuestran la efectividad de antifúngicos como anfotericina B o caspofungina contra especies como *Aspergillus* y *Fusarium sp*, en la práctica debido a la forma de administración, a la toxicidad y condiciones de uso, estos antimicóticos no son una opción terapéutica para micosis superficiales²⁸⁻²⁹.

2.- SEGUNDA PARTE PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

General

En el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN S XXI) México DF, el Laboratorio de Micología atiende a gran número de pacientes con onicomycosis, sin embargo se desconoce la frecuencia y el número de hongos diferentes a los dermatofitos así como su correlación con padecimientos de base como diabetes mellitus (DM), SIDA, psoriasis, etc.

Los dermatólogos y otros especialistas sostienen que aunque no se ha determinado con exactitud, el número de fallas terapéuticas en estos casos se ha incrementado y esto podría deberse a un incremento de las OND y la resistencia que los agentes etiológicos pudieran presentar.

Específico

En la población que asiste al hospital existe un gran número de pacientes con onicomycosis, y es necesario estandarizar los criterios de toma de muestra así como los métodos diagnósticos para la correcta identificación de los agentes involucrados, especialmente los hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos ya que las fallas terapéuticas son debido a su incorrecta identificación, para después emplear las pruebas de sensibilidad antifúngica y evitar la recidivas.

2.1.1 JUSTIFICACION.

A diferencia de los dermatofitos y levaduras, los hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos son un grupo que dista de ser homogéneo y comprende especies pertenecientes a familias muy numerosas y distintas. La primera dificultad consiste en su identificación, que se basa principalmente en sus características morfológicas, a menudo, con diferencias muy sutiles entre éstos. La otra dificultad es en relación al papel patógeno real de estos hongos que, en su mayoría, son reconocidos saprófitos, que se encuentran en la piel sana, en el suelo y en el ambiente de los laboratorios. Aunque en muchos casos parecen desarrollarse en uñas previamente dañadas por traumatismos previos o desvitalizadas por causas circulatorias o enfermedades subyacentes, en muchos otros casos, afectan a personas jóvenes y a uñas intactas. En vista de todas estas incertidumbres, se hace indispensable establecer la importancia de estos hongos como agentes etiológicos de onicomycosis, la presentación clínica, los criterios diagnósticos que deben asumirse para establecer adecuadamente su rol patógeno en las uñas y por supuesto, las medidas terapéuticas disponibles para el tratamiento de estos procesos.

2.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Cuál será la frecuencia de pacientes con onicomicosis por hongos diferentes a los dermatofitos?

- ¿Cuáles serán los agentes etiológicos involucrados en las onicomicosis por hongos diferentes a los dermatofitos?

2.2 OBJETIVOS.

- 1) Frecuencia de onicomicosis total en las muestras estudiadas.
- 2) Frecuencia de onicomicosis por agente etiológico.
- 3) Frecuencia de género y especie de los agentes comensales.
- 4) Conocer la sensibilidad antifúngica de los agentes etiológicos de OND para ofrecer alternativas terapéuticas en estos casos.
- 5) Establecer correlación de OND y factores predisponentes.
- 6) Correlación entre la variedad clínica de la onicomicosis y el agente causal.

2.3 HIPOTESIS.

Se espera una frecuencia de OND cercana a 5% que fue el porcentaje reportado en un trabajo mexicano

Los agentes etiológicos más frecuentes serán además de *Scopulariopsis* spp, *Aspergillus* sp, *Fusarium* spp, *Acremonium* sp y *S. hyalinum*.

Los agentes de OND mantendrán mayor resistencia a los antifúngicos que la reportada en trabajos previos para los dermatofitos que fue de 20 y 27.5%₃₀

2.4 VARIABLES.

- Las variables estudiadas incluyen: edad, sexo, ocupación, factores predisponentes para onicomicosis, enfermedad de base (si existe), tratamiento antifúngico previo, número de uñas afectadas y tiempo de evolución.
- Resultado del examen directo: se refiere al resultado positivo (observación de filamentos o levaduras) o negativo.
- Resultado de cultivo: se refiere al resultado positivo (crecimiento del hongo) o negativo, obtenido al cultivar en medio de cultivo.
- Agente etiológico: género y especie del microorganismo aislado en el cultivo.

2.5 MATERIALES Y METODOS.

2.5.1 Tipo de estudio:

Prospectivo, observacional y transversal. Por ser un estudio observacional en el que no se realizará ninguna maniobra diferente a la del diagnóstico habitual de las onicomicosis no se requiere la firma de una Carta de Consentimiento Informado

2.5.2 Población muestra:

Se estudiarán las muestras de todos los pacientes que asistan al laboratorio de Micología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI con sospecha de onicomicosis entre los meses de febrero a julio de 2011 (Anexo 1).

2.6 Criterios de selección.

Se realizará una encuesta clínico epidemiológica donde en una hoja de captación se registrarán los datos más relevantes como: género, edad, enfermedad de base (si existe), ocupación, actividades predisponentes a onicomicosis, tratamiento previo con antifúngicos, tiempo de evolución, número de uñas afectadas. (Anexo 2).

2.7 Procedimiento:

- a) **Limpieza de la uña con alcohol al 70%**
- b) **Toma de muestra.** Raspar la lámina y el detritus subungueal de las uñas afectadas con un bisturí con filo mellado y depositar las escamas en una caja de Petri.

- c) **Examen directo con hidróxido de potasio al 15% adicionado con DMSO y tinta Parker.** Colocar una gota del reactivo sobre el portaobjetos, agregar las escamas a estudiar y cubrir con cubreobjetos. Dejar en reposo 10 a 15 minutos y observar para búsqueda de filamentos o levaduras.
- d) **Cultivo:** Se sembrarán las escamas en cajas de Petri conteniendo agar Dextrosa Sabouraud (ADS) simple y ADS adicionado con ciprofloxacina y estreptomycin. La técnica de siembra será en seis puntos como se muestra en la figura 1.
- e) **Interpretación de cultivos.** Los dermatofitos se identificarán con un solo cultivo positivo. En el caso de hongos filamentosos diferentes a dermatofitos y levaduras se requiere aislamiento en los 6 puntos de inóculo repetido en al menos dos ocasiones y observación de la estructura parasitaria.

Aquellos hongos que no presenten características morfológicas tanto macroscópicas y microscópicas útiles para su identificación serán resembrados en agar medio Lactrimel. Para la identificación se realizarán microcultivos.

3.- RESULTADOS:

Se estudiaron 150 pacientes adultos (100%), de los cuales 99 (66%) fueron del sexo masculino y 51 (34%) fueron del sexo femenino.

GÉNERO: De los 150 pacientes, las onicomicosis predominaron en hombres casi en una proporción de 2:1(Cuadro 1). En la mayoría de los casos las uñas de los pies afectadas fueron las del primer dedo.

Total de pacientes con diagnóstico probable de onicomicosis por género.	
Hombres	99
Mujeres	51
Total	150

Cuadro 1

El examen directo se realizó en los 150 pacientes, de estos, 94 (62.66%) fueron positivos (cuadro 2), detectándose estructuras filamentosas en 75 (79.78%) casos y 19 (20.21%) levaduriformes (cuadro3).

Total de exámenes directos	
Pacientes con onicomicosis	Pacientes sin onicomicosis
Hombres: 61	38
Mujeres: 33	18
Total: 94	56
Total de exámenes realizados:	150

Cuadro2

Estructuras observadas en el examen directo		
Examen Directo	Filamentos	Levaduras
		75
Porcentaje	79.78%	20.21%
Total de exámenes directos	94	

Cuadro 3

Se realizó cultivo de las 94 muestras y de estas 44 (47%) fueron positivas y 50 (53%) fueron negativas. De los 44 cultivos, 28 (63.63%) fueron cultivos positivos en hombres y 16 (36.36%) en mujeres (Cuadro 4).

Total de cultivos realizados	
Cultivos positivos	Cultivos Negativos
Hombres: 28	33
Mujeres: 16	17
Total: 44	50
Total de cultivos realizados:	94

Cuadro 4

CEPAS AISLADAS

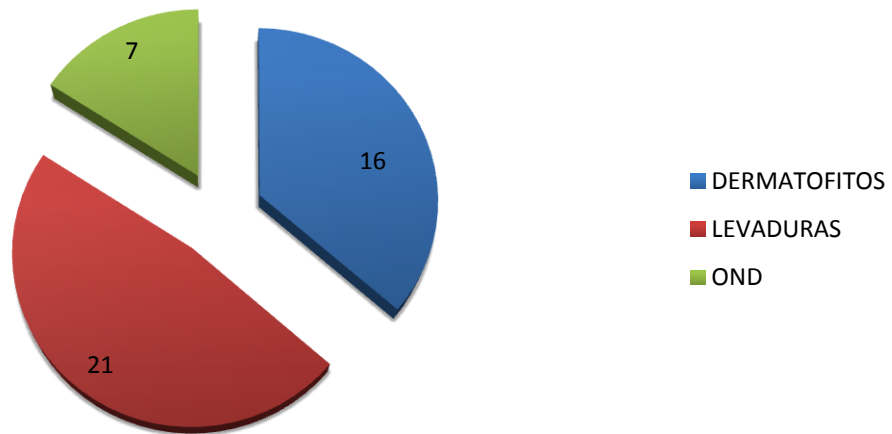


Grafico 1

De los 44 cultivos positivos, 21 (47.7%) fueron levaduras, 16 (36.2%) fueron dermatofitos y 7 (15.9%) hongos filamentosos no dermatofitos (OND). De las cepas aisladas destaca que hay muy pocas diferencias entre el número de levaduras y dermatofitos, siendo los OND los menos encontrados como se aprecia en el grafico 1

Agentes aislados en cultivos		
Hongo aislado	Frecuencia	Porcentaje
<i>T. rubrum</i>	11	25%
<i>T. mentagrophytes</i>	4	9%
<i>T. tonsurans</i>	1	2.2%
<i>Candida ssp.</i>	6	13.63%
<i>Candida albicans</i>	5	11.36%
<i>Candida parapsilopsis</i>	8	18.18%
<i>Candida tropicalis</i>	2	4.45%
OND	7	15.9%
TOTAL	44	100%

Cuadro 5

De los 16 dermatofitos que se aislaron 25% correspondieron a *T. rubrum*, 9% a *T. mentagrophytes* y 2.2% a *T. tonsurans*, para su identificación se tomo en cuenta las características macroscópicas del cultivo (color, superficie, relieve, bordes y velocidad de crecimiento), y las características microscópicas (conidas e hifas). En el caso de las levaduras 11.36% corresponden a *Candida albicans*, 18.18% corresponden a *Candida parapsilopsis*, 4.45% a *Candida tropicalis* y 16% de *Candida sp.* para la identificación se utilizo el sistema vitek.

Relación entre las cepas aisladas y su localización:

Dentro de los 16 dermatofitos aislados que en la mayoría de los casos procedían del pie: el hongo mas frecuente fue *T. rubrum* aislado en 11 casos todos en pie de los cuales 7 correspondían a hombres y 4 en mujeres, seguido de *T. mentagrophytes* con 4 casos 3 en pie y 1 en mano de los cuales los 4 correspondieron a hombres y finalmente 1 caso de *T. tonsurans* en pie (grafico2)

DERMATOFITOS

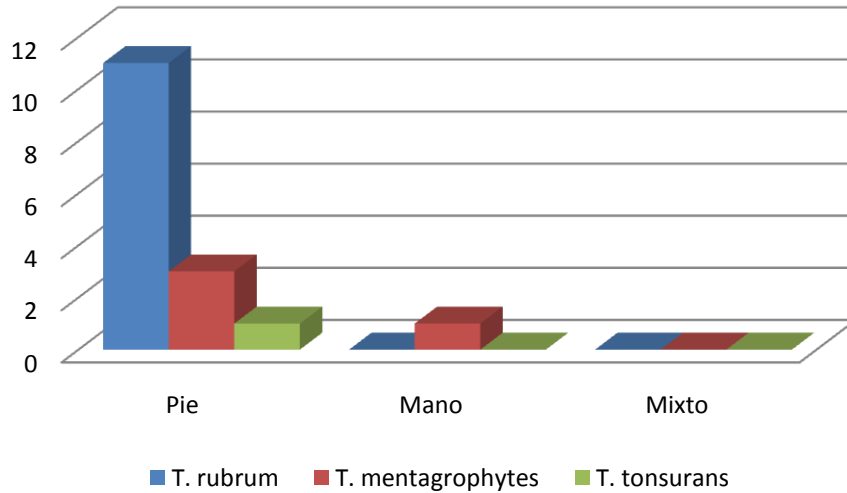


Grafico 2

Las 21 Candidas aisladas, predominan en manos aislándose: 5 *C. albicans* en manos y predominio en mujeres, 8 *C. parapsilopsis* (5 en manos y 3 en pies) con una relación de 5 mujeres y 3 hombres, 2 *C. tropicales* en manos y prevalencia en mujeres y 6 *Candida .ssp* 2 en manos y 4 en pies todas en hombres (grafico3).

CANDIDAS.

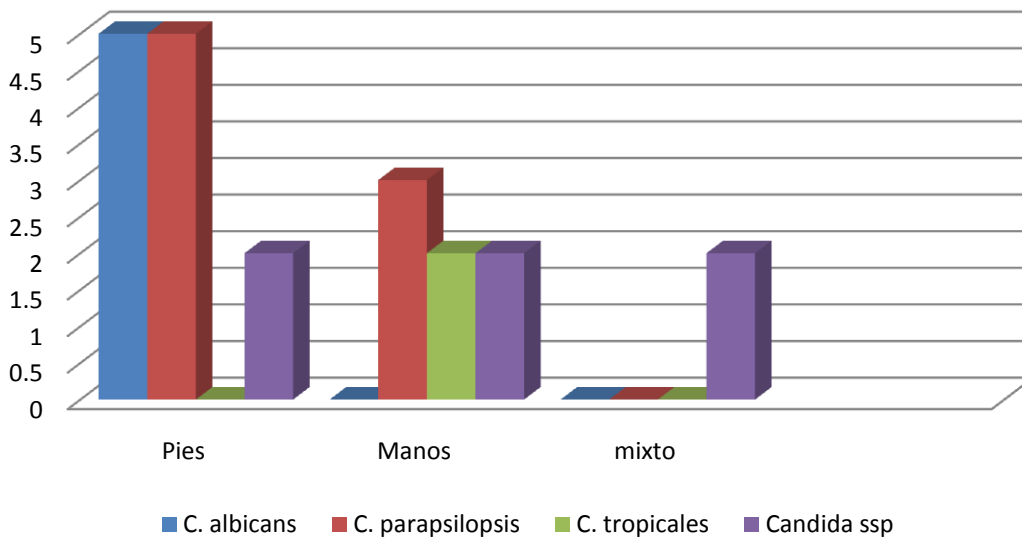


Grafico 3

En cuanto a las OND se aislaron 3 *Trichosporon*, 1 *Curvularia*, 1 *Fussarium*, 1 *Fonssecae* y 1 *Penicillium* todas en pies y con prevalencia en hombres.

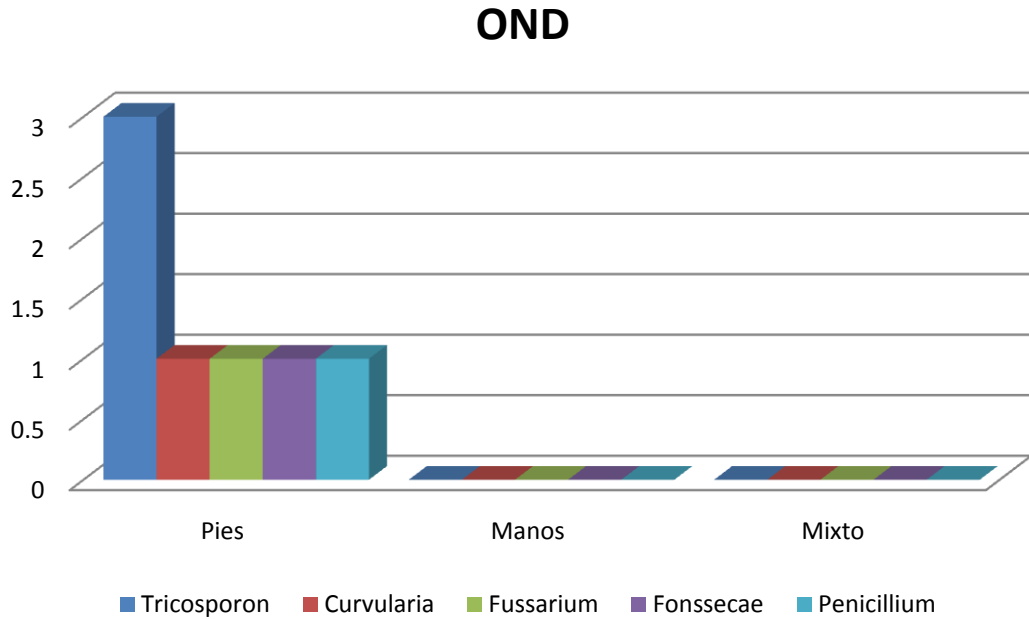


Grafico 4

En la siguiente grafico se hizo el porcentaje entre los pacientes con examen directo positivos 94, cultivos positivos 44 a aquellos con cultivo y examen directo y cultivo positivo grafico 5

Pacientes con cultivos y examen directo positivo.

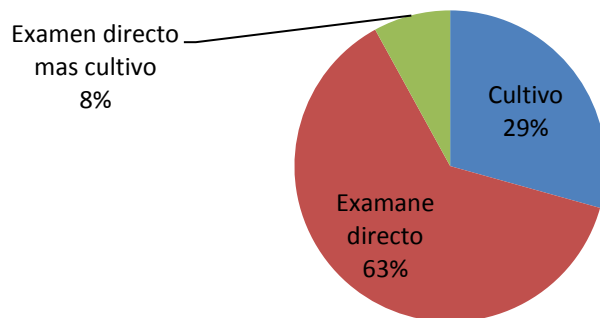


Grafico 5

De los 44 pacientes con diagnóstico confirmatorio de onicomicosis se hizo la relación si había alguna patología de base. Encontrado un 43.18% de pacientes con psoriasis, 34% con diabetes mellitus, 15.90% con hipertensión arterial, 2.27% con HIV y solo 4.54% de pacientes sin ninguna patología de base (grafico 6).

Relación de pacientes con onicomicosis y enfermedad de base		
Enfermedad de base	Frecuencia	Porcentaje
Psoriasis	19	43.18%
Diabetes mellitus	15	34%
Hipertensión arterial	7	15.90%
HIV	1	2.27%
Sanas	2	4.54%
TOTAL	44	100%

Grafico 6

4.- DISCUSIÓN.

Las onicomycosis son consideradas por la mayoría de la población general como un problema de tipo cosmético, por lo que no se le ha dado la importancia real, ni se identifica al agente causal ya sea por la falta de experiencia para reconocer las estructuras morfológicas, la falta de recursos o personal interesado en la micología, en consecuencia, frecuentemente no se administra el tratamiento antifúngico, por el tiempo necesario, provocando recidivas.

De los 150 pacientes en nuestro estudio encontramos que 66% correspondieron al sexo masculino y 34% al sexo femenino con una relación de 2:1, como lo reportan estudios previos¹¹. Como se comentó en la introducción las onicomycosis se dividen las causadas por a) dermatofito, b) levaduras y c) OND. Las especies de dermatofitos que más frecuente causan onicomycosis son: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, y eventualmente *Epidermophyton*, *Microsporum*⁸⁻³⁵. Le siguen las levaduras con 2.8-4.4% hasta un 35.5%⁷⁻¹². Lo anterior contrasta con los resultados de nuestros, en el que las levaduras fueron los hongos más encontrados con 47.7%. Los dermatofitos se aislaron en 36.2% de los casos, un porcentaje menor al esperado como se reporta en la literatura mundial. Este no es el único estudio en donde se aíslan en menor proporción los dermatofitos, en Argentina y Brasil reportan casuísticas de 25% y 38% respectivamente³⁶⁻³⁷.

Para algunos autores las OND de uñas distroficadas pueden ser patógenos verdaderos, otros conservan una posición reservada y exigen apearse a criterios clínicos y de laboratorio para poder distinguir a estos agentes, dentro de los

criterios clínicos tenemos onicopatía clínicamente sugestiva de onicomicosis, examen directo, en nuestra experiencia se utilizó KOH al 15% adicionado con DMSO y tinta Parker que nos ayudó a identificar mucho mejor las estructuras, aislamiento del hongo en un cultivo solitario y en un número suficiente de inóculos (de 5 a 6) y aislamiento confirmatorio repetido, al menos una vez en las mismas condiciones¹⁷⁻¹⁸. Nosotros aislamos un total de 15.9% de OND de los casos de este padecimiento. Este porcentaje es mayor que el 1.5-6% que se reporta en la literatura⁴⁻¹⁹. En otros estudios como en Colombia reveló un 12.4% y otros como en Italia se reportan 17.5%¹⁸.

El diagnóstico correcto de las onicomicosis involucra la combinación de tres aspectos primordiales: el clínico, el epidemiológico y el micológico. El estudio micológico tiene dos componentes: el examen micológico directo y el cultivo. El examen directo permite la confirmación inmediata de los elementos fúngicos en la muestra, teniendo una buena sensibilidad y es más específico que el cultivo, con un 76.5% de sensibilidad y 86.1% de valor predictivo negativo para el diagnóstico de onicomicosis, en comparación con 53.2% de sensibilidad y 69% de valor predictivo negativo del cultivo. Diversas técnicas de biología molecular han, que utilizan la reacción en cadena de polimerasa (PCR), han sido estudiadas para el diagnóstico de onicomicosis con una sensibilidad mayor y en un menor tiempo³²⁻³⁸. En nuestro estudio el examen directo fue positivo en 62.66% y el cultivo fue positivo en 47%. Es poco probable que todos los casos restantes sean verdaderos negativos, por lo que podemos inferir que un porcentaje de estos sean falsos negativos.

5.- CONCLUSIONES.

- En nuestro hospital se aislaron levaduras, dermatofitos y OND con una prevalencia de 47.7% de las levaduras, lo que indica el aumento de estos agentes en las onicomycosis.
- De las OND, predomina el género *Tricosporon* y una prevalencia total del 15.9%. Es necesario la estandarización de los métodos diagnósticos para el adecuado diagnóstico de los agentes involucrados y así disminuir el número de recidivas.
- El examen directo y el cultivo confirman el diagnóstico de onicomycosis, pero pueden tener falsos positivos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Finn Geneser- Histologia Editorial: Médica Panamericana 3ra edición, 2003.
- 2.- Cuarta Revisión del Consenso Nacional de Prevención, diagnóstico y Tratamiento de Micosis Superficiales. Adultos Mayores. Monterrey, Nuevo León, México. 2008.
- 3.- Janeth Villanueva-Reyes, Roberto Arenas-Onicomicosis en niños: estudio en una población mexicana. *Dermatol Pediatr Lat* Vol 4 N° 3, 2006.
- 4.- Gabriela Moreno, Roberto Arenas. Other Fungi Onychomycosis. *Clinical Dermatology* 2010.
- 5.- Oliverio Welsh, Lucio Vera-Cabrera. Onychomycosis. *Clinical Dermatology* 2010.
- 6.- Elsy Cavallera, María Asbati. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos. *Dermatología Venezolana*. Vol. 44, N° 1, 2006.
- 7.- Jenny Abad-González, Alexandro Bonifaz. Onicomicosis por *Candida* asociada con diabetes mellitus. *Dermatología Rev Mex* 2007; 51(4):135-41.
- 8.- Raquel Ballesté, Nérida Mousqués, Elbio Gezuele - Onicomicosis. Revisión del tema *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 93-106.
- 9.- Alexandro Bonifaz *Micología Medica* Editorial: McGraw-Hill
- 10.- Roberto Arenas *Micología*
- 11.- Roberto Arenas. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 63-67.
- 12.- Manzano Gayosso P. et al. Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. *Onicomicosis por levaduras*. *Rev Iberoam Micol*. 2010. Doi: 10.1016/j.raim.2010.11.002.
- 13.- Allison Bell Smythe, María Asbati, Yolimar Díaz, Elsy Caballera - *Candida* como agente causal de onicomicosis en pies. *Dermatología Venezolana*. Vol. 42, N° 1, 2004
- 14.- Escobar ML, Carmona-Fonseca J: Examen directo y cultivo en onicomicosis. *Piel* 2001;16:63-8.
- 15.- Angela Zuluaga, Catalina de Bedout. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am* 2005, 22(6), 251-256
- 16.- Pedro Idígoras Viedma, Josune Mendiola Arza. Onicomicosis: diagnóstico y tratamiento. del Sistema Nacional de Salud. Volumen 32, N° 3/2008
- 17.- ELIZABETH A. COOPER, PAUL MACDONALD. Utility of Inoculum Counting (Walshe and English Criteria) in Clinical Diagnosis of Onychomycosis Caused by Nondermatophytic Filamentous Fungi. *J. CLIN. MICROBIOL* VOL. 39, 2001
- 18.- Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20:6-10

- 19.- Asbati ML, Díaz Y, Bell-Smythe A, Cavallera E. Onicomicosis por hongos no dermatofitos: Estudio retrospectivo en 4 años. Rev Soc Ven. Microbiol 2002; 2:147-152.
20. -Gupta AK, Horgan-Bell CB, Summerbell RC. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis*: Ten case reports and review of literature. J Am Acad Dermatol 1998; 39(3):410-417
21. - Elewski BE. Large-scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the multicenter onychomycosis study of terbinafine. Arch Dermatol 1997; 133:1317-13.
- 22.- Summerbell RC, Kane J, Kradsjen S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. Mycoses 1989; 31:S68-S74.
23. - Romano C, Miracco C, Difonzo EM. Skin and nail infections due to *Fusarium oxysporum* in Tuscany, Italy. Mycoses 1998; 41:433-437.
24. - Petanović M, Tomić Paradzik M, Kristof Z, Cvitković A, Topolovac Z.- *Scopulariopsis brevicaulis* as the cause of dermatomycosis Acta Dermatovenerol Croat. 2010; 18(1):8-13.
- 25.- Sanjiv V Choudhary, Sankha Koley, Sanjay Mallick, Seema Bose, Silpi Basak - Proximal subungual onychomycosis caused by *Aspergillus flavus* in a HIV-positive patient - Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009 Jul-Aug; 75(4):410-2.
- 26.- S. Mallo-García, P. Coto-Segura y J. Santos-Juanes-Jiménez - Onicomicosis blanca subungueal proximal por *Fusarium* - Actas Dermosifiliogr. 2008; 99:739-47
- 27.- Ana Paula Martins Xavier, Jeferson Carvalhaes de Oliveira, Vera Lúcia da Silva Ribeiro, Maria Auxiliadora Jeunon Souza - Epidemiological aspects of patients with unguial and cutaneous lesions caused by *Scytalidium spp* An Bras Dermatol. 2010; 85(6):805-10
28. - Harish C. Gugnani. Nondermatophytic filamentous keratinophilic fungi and their role in human infection. Revista Iberoamericana de Micología Apdo. 699 año 2000.
29. - ANA ESPINEL-INGROFF. In Vitro Fungicidal Activities of Voriconazole, Itraconazole, and Amphotericin B against Opportunistic Moniliaceous and Dematiaceous Fungi. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Vol. 39, No. 3Mar. 2001, p. 954–958
- 30.- Patricia Manzano-Gayosso, Luis J. Méndez-Tovar, Francisca Hernández-Hernández y Rubén López-Martínez. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. Gac Méd Méx Vol. 144 No. 1, 2008 Pag: 23-26.
- 31.- Colombo AL, Barchiesi F, Mc Gough DA Rinaldi MG. Comparison of E-test and National Committee for Clinical Laboratory Standard Broth Macro-dilution Method for azole Antifungal Susceptibility Testing J. Clin Microbiol 1995; 33: 535-540.

- 32.- Edoardo Torres Guerrero, Ixchel Landgrave, Ramón Fernández, Roberto Arenas – Métodos diagnósticos en onicomicosis Del KOH a la biología molecular Dermatología cosmética, medica y quirúrgica Vol. 8 Núm. 1 enero-marzo 2010 pag 39-46.
- 33.- Olga López-Jodra, Josep Torres Rodríguez – Especies Fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis - Rev Iberoam Micol 1999 Vol. 16, S11- S15.
- 34.- Alfonso Javier Carrillo Muñoz, Cristina Tur-Tur, Juan Manuel Hernandez Molina, Patricia Santos, Delia Cardenes, Gustavo Guisiano – Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales, Rev Iberoam Micol 2010 Vol. 27 pag. 49-56.
- 35.- Fuentes-Rivera D – Epidemiología y diagnostico clínico-etiológico de onicomicosis en un centro universitario (Junio 97- Mayo 99). Dermatología Peruana 2000: 10; 21-33.
- 36.- Luque A Ramos L, Amigot S, Riccomi A – Estudio micológico de 100 casos de lesiones ungueales de la Ciudad de Rosario- Republica Argentina, Rev Iberoam Micol 1997; 14: 164-167.
37. - Martins EA, Guerrer LV, Cuhna KC. – Onychomycosis: clinical, epidemiological and mycological study in the municipality- Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40: 596-598.
- 38- Garg J, Singh S, - Evaluation of pan-dermatophyte nested PCR in diagnosis of onychomycosis- J Clin Microbiol, 2007; 45: 343-345