



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

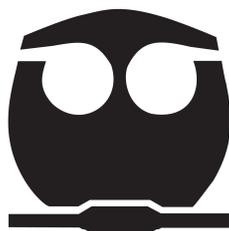
**ONICOMICOSIS EN PACIENTES CON TRASPLANTE
RENAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA-BIOLÓGICA

PRESENTA:

NORMA ANGÉLICA RIZO GRAJALES



México, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Gutiérrez Ramos Abel

VOCAL: Bonifaz Trujillo José Alexandro

SECRETARIO: Araiza Santibáñez Javier

SUPLENTE 1: González Ibarra Misael

SUPLENTE 2: Ruiz Villafán Beatriz

Sitio en donde se desarrolló la tesis:

Laboratorio de Micología, Servicio de Dermatología. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" Dr. Balmis No. 148 Col Doctores. Delegación Cuauhtémoc, México, D.F., C.P. 06720

ASESOR DEL TEMA: Araiza Santibáñez Javier

SUSTENTANTE: Rizo Grajales Norma Angélica

ÍNDICE

1.- RESUMEN	8
2.- INTRODUCCIÓN	9
3.- ANTECEDENTES	10
3.1 TRASPLANTE RENAL.....	10
3.1.1 BASES INMUNOLÓGICAS	12
3.1.2 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES	13
3.1.3 INFECCIONES EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE RIÑÓN .	15
3.2 ONICOMICOSIS	16
3.2.1 ETIOPATOGENIA	17
3.2.2 ASPECTOS CLÍNICOS	19
3.2.3 INMUNIDAD EN LAS MICOSIS.....	20
3.2.4 INFECCIONES SISTÉMICAS A PARTIR DE ONICOMICOSIS	22
3.2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	23
3.2.6 DIAGNÓSTICO.....	24
3.2.7 TRATAMIENTO	36
3.2.8 PROFILAXIS.....	39
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
5.- JUSTIFICACIÓN	41
6.- HIPÓTESIS.....	42
7.- OBJETIVOS	43

8.- METODOLOGÍA.....	44
9.- RESULTADOS.....	51
10.- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	76
11.- CONCLUSIONES.....	84
12.- ANEXOS.....	85
13.- FOTOGRAFÍAS.....	88
14.- BIBLIOGRAFÍA.....	94

1.- RESUMEN

Antecedentes. La onicomycosis en pacientes con trasplante renal (OPTR) es frecuente debido a la terapia de inmunosupresión para garantizar la supervivencia del órgano trasplantado, su estudio es importante debido a las complicaciones que se pueden generar en este tipo de pacientes (fungemia).

Objetivos. Determinar la frecuencia de onicomycosis, los agentes etiológicos y la sensibilidad *in vitro* de las cepas aisladas de pacientes con trasplante renal atendidos en el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”.

Metodología. Estudio descriptivo, observacional y transversal en población de pacientes con trasplante renal, a los cuales se les realizaron estudios micológicos: exámenes directos con KOH al 20% y cultivos en Sabouraud dextrosa agar y Sabouraud dextrosa agar con antibióticos, las muestras de OPTR se obtuvieron de uñas de pies y manos, en donde se pudieron observar alteraciones sugestivas de onicomycosis. Una vez obtenidos los cultivos, los hongos filamentosos se identificaron mediante estudios de macro y micromorfología, mientras que la identificación de las levaduras se realizó mediante pruebas fisiológicas como la inducción de formación de clamidoconidios en agar harina de maíz más Tween 80 (1%), CHROM-agarCandida[®], y API-yeast 20 y la sensibilidad con el estuche comercial FUNGITEST[®].

Resultados. De los 85 casos incluidos (37 mujeres, 44% y 48 hombres, 56%), 28 presentaron alteraciones ungueales compatibles con onicomycosis; de éstos, en 17 casos se observaron estructuras micóticas al examen directo; mientras que en 11 cultivos se encontraron hongos, de los cuales 6 casos se identificó a *T. rubrum*; y en 5 *Candida* spp, (3/5 *C. parapsilosis*, 1/5 *C. glabrata* y 1/5 *C. guilliermondii*). La mayoría de las especies de *Candida* fueron resistentes a los azoles.

Conclusiones. La frecuencia de las OPTR fue de 20.0%, el agente etiológico que se encontró con mayor frecuencia fue *T. rubrum* seguido de *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*, la mayoría de las cepas de *Candida* obtenidas fueron resistentes a los azoles.

2.- INTRODUCCIÓN

Es necesario referirse al ser humano como un conjunto de tejidos, órganos, aparatos y sistemas que funcionan conjuntamente y en equilibrio; el daño de alguno de estos elementos representa una patología que puede repercutir en el funcionamiento y equilibrio del mismo.

El trasplante renal se refiere al acto de transferir un riñón de un donador a un receptor, al cual ya no le son funcionales ninguno de sus riñones. Es el tratamiento de elección para un paciente con insuficiencia renal crónica, ya que mejora la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Las complicaciones del trasplante derivan de la cirugía y del uso de fármacos inmunosupresores para garantizar la sobrevida del órgano trasplantado; es por esto que los pacientes de este tipo se encuentran más propensos a desarrollar alguna infección.¹⁻¹² Las infecciones cutáneas son el tipo de complicaciones que afectan con mayor frecuencia a este tipo de pacientes y pueden ser producidas por bacterias, virus, parásitos y hongos.⁸ Entre las infecciones causadas por hongos podemos encontrar las de tipo superficial y las invasivas. La onicomicosis es uno de los padecimientos que se encuentran en este tipo de personas; es una parasitación fúngica que afecta uñas de manos y pies, es un padecimiento multifactorial que se encuentra con mayor frecuencia en adultos que en niños.^{20, 21}

Debido a la terapia de inmunosupresión a la que están sometidos los pacientes con trasplante renal, se ha observado un incremento en la frecuencia de este padecimiento. La mayoría de los estudios refieren que los dermatofitos son la principal causa de onicomicosis en personas inmunocompetentes, seguido de las levaduras en especial el género *Candida* y por último por hongos mohos no-dermatofitos. Sin embargo tratándose de pacientes inmunosuprimidos como en el caso de los pacientes con trasplante renal, el principal agente etiológico son las levaduras del género *Candida* y posteriormente los dermatofitos.^{10,13-16}

Esta micosis puede ser el inicio de una infección sistémica ocasionada por estos agentes etiológicos debido a la inmunosupresión de los pacientes.^{8, 25, 32, 33, 39, 40}

3.- ANTECEDENTES

3.1 TRASPLANTE RENAL

El término trasplante se refiere al acto de transferir células, tejidos u órganos desde un sitio hacia otro. Este acto se justifica por las posibilidades de resolver enfermedades por medio de la implantación (injerto) de un órgano, un tejido o ciertas células sanas desde un individuo (donante) hacia otro (receptor u hospedero).¹⁻⁴

Así, el trasplante renal se define como la transferencia de un riñón de un donador a un receptor, al cual ya no le funciona ninguno de sus riñones. Los órganos trasplantados pueden proceder de un donante vivo o cadavérico.^{2,3}

Diversas enfermedades como la diabetes y glomerulopatías pueden provocar insuficiencia renal crónica (IRC). El trasplante de riñón es considerado como el tratamiento de elección para un paciente con este tipo de padecimiento, ya que mejora la calidad de vida y la supervivencia del paciente, este procedimiento sólo se descarta cuando el riesgo de la inmunosupresión y de la cirugía sea de gravedad.¹⁻¹²

El primer trasplante renal se realizó el 23 de diciembre de 1954 a un enfermo que padecía glomerulonefritis crónica². Todos los individuos con IRC deberían ser candidatos a trasplante renal. Los principales problemas que enfrenta un paciente que espera este tipo de trasplante son la escasez de órganos y el aumento de sensibilización de algunos de los receptores. Esto último se debe al rechazo de un primer trasplante, el cual sensibiliza al individuo y provoca que se formen anticuerpos dirigidos contra los antígenos renales.^{1,12}

Los trasplantes de riñón son considerados aloinjertos porque el órgano transferido es de un individuo a otro con semejanzas genéticas a menos que el donante y receptor sean gemelos idénticos.¹⁻¹²

En el procedimiento, el riñón donado es colocado en la pelvis del receptor por medio de una incisión abdominal; la arteria y la vena del órgano injertado se unen con una vena o arteria cercana en la pelvis del receptor, de igual manera el uréter del injerto es conectado con la vejiga del receptor. Los riñones del receptor que ya no funcionan suelen dejarse en su sitio, así el riñón nuevo es colocado por lo general en la fosa ilíaca derecha.^{2,3}

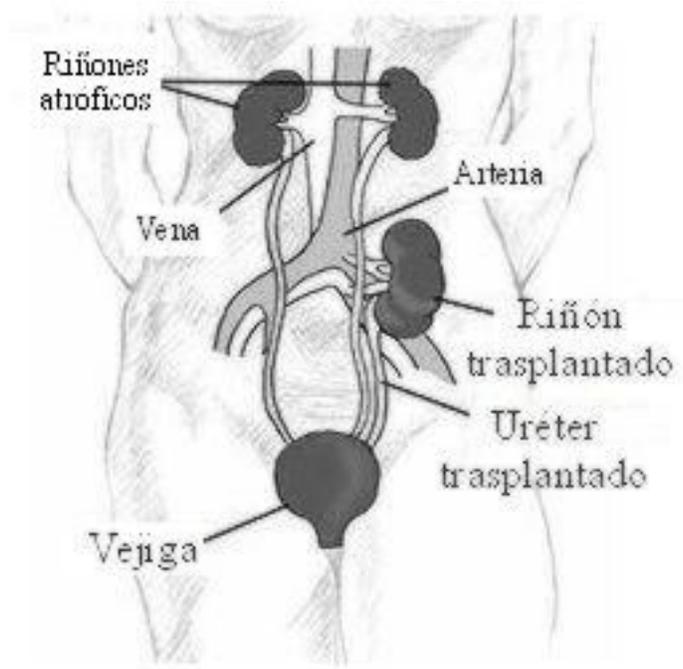


Figura 1. Riñones después de la intervención quirúrgica. El injerto es colocado en posición inferior a los riñones del receptor.³

En todos los trasplantes de órganos los receptores deben ser vigilados y controlados en busca de infecciones o rechazo del órgano injertado. El rechazo de los órganos varía dependiendo del órgano trasplantado; por lo general, los injertos de riñón y de corazón resisten un poco más en comparación de los injertos de piel, que son rechazados con mayor rapidez. Actualmente existen fármacos que interfieren inmunológicamente para evitar el reconocimiento en el organismo de una molécula como extraña.¹⁻¹²

3.1.1 BASES INMUNOLÓGICAS

Cuando el paciente entra en contacto con el órgano trasplantado, se activan diversos mecanismos inmunológicos que reconocen a las células como extrañas y comienzan a destruirlas. El rechazo de un injerto se puede clasificar en dos: etapa de sensibilización, donde se estimulan y proliferan las células T; y etapa efectora, en la cual las células T atacan al injerto.¹ Dependiendo del tejido se pueden encontrar diferentes células presentadoras de antígeno (CPA). En la mayoría de los tejidos se encuentran células dendríticas, estas actúan las más de las veces como CPA. Las CPA que se originan en el receptor migran al injerto y efectúan endocitosis de los antígenos extraños; estos últimos son ensamblados con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) formando un complejo que es mostrado en la superficie celular para la presentación a linfocitos T y se fija al receptor de célula T (TCR) dando como resultado el primer reconocimiento antigénico. En éste participan y son producidas algunas citocinas como la interleucina-2 (IL-2), que estimula la maduración y la proliferación de los linfocitos T CD8⁺; interleucina-4 (IL-4) se encarga de la diferenciación y el crecimiento de los linfocitos B y el interferón- γ (IFN- γ) el cual activa a macrófagos.

Este reconocimiento de los aloantígenos expresados sobre las células del injerto induce la proliferación de las células T en el receptor los cuales son los encargados de infiltrarse en el injerto y destruirlo.^{1,2}

Entre los mecanismos efectores, los más frecuentes son los mediados por células caracterizados por citotoxicidad mediada por linfocitos (linfocitos T citotóxicos) y los menos frecuentes son los mecanismos humorales (lisis de anticuerpo más complemento). Los linfocitos T van destruyendo las células del injerto por medio de citotoxicidad, para esto liberan perforina, la cual hace permeable la membrana de las células activando así la apoptosis en las células blanco.¹

3.1.2 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

La inmunosupresión prolongada como terapia, es utilizada para la sobrevivencia de un órgano trasplantado disminuyendo el ataque inmunitario contra el injerto; los fármacos y anticuerpos específicos utilizados para este fin tienen un efecto inmunosupresor global y no solamente sobre los antígenos del aloinjerto, que al paso del tiempo pueden causar efectos secundarios o colaterales al receptor como un mayor riesgo de adquirir infecciones y cánceres linfoides.¹⁻¹²

La finalidad de la mayoría de los inmunosupresores es reducir la proliferación de los linfocitos activados, lo cual afecta a cualquier clase de célula no inmunitaria que se multiplica con rapidez, esto puede provocar reacciones secundarias al impedir la división de otras células funcionales del cuerpo.^{1,2,6}

Los fármacos utilizados en los primeros trasplantes fueron esteroides a dosis altas y azatioprina, que inhibía la proliferación de linfocitos, estas combinaciones no tenían tan buenos resultados como se esperaba debido a la alta tasa de complicaciones que tenían los pacientes.^{1,2,6}

La Ciclosporina A (CsA), FK506 (tacrolimus) y rapamicina (sirolimus), son metabolitos mitóticos con propiedades de inmunosupresión que no tienen relación química entre sí; aun así la CsA y el FK506 tienen una acción semejante. Su mecanismo de acción es más específico inhibiendo la producción de IL-2 a través de la inactivación de calcineurina, evitando la transcripción de genes importantes para la activación de las células T. Estos tres fármacos reducen la activación de diversas poblaciones celulares, entre ellas están las células asesinas naturales (NK), linfocitos B y macrófagos.^{1,2,6}

La CsA brindó una inmunosupresión más específica y con esto una mejoría importante con respecto a la supervivencia de los trasplantados de riñón y una reducción en las complicaciones que estas personas presentaban debido al uso desmedido de esteroides que se les administraba.^{1,2,6}

A pesar de los buenos resultados, el problema principal que presenta la CsA es su nefrotoxicidad además de que produce hipertensión arterial (HTA) e hiperlipidemia. El tacrolimus es un inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis* que también es nefrotóxico, pero produce menos HTA e hiperlipidemia; sin embargo, es más neurotóxico y diabetógeno que la CsA^{1,2,6}.

Actualmente la terapia inmunosupresora de mantenimiento en los pacientes con trasplante renal consiste en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente anti proliferativo, y esteroides; así la combinación de tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides es utilizada como el estándar de inmunosupresión en este tipo de pacientes.^{1,2,6}

El micofenolato sódico tiene una eficacia similar al micofenolato mofetil, con la ventaja de tener menor toxicidad digestiva. Este fármaco es un derivado del ácido micofenólico (MPA) el cual inhibe la proliferación de los linfocitos T y B con mayor potencia que la de otras células debido a que la proliferación de estos depende fundamentalmente de la biosíntesis *de novo* de purinas. De esta manera, el modo de acción es complementario al de los inhibidores de calcineurina que interfieren con la transcripción de citocinas y con los linfocitos T en reposo.^{2,6}

En los primeros días del trasplante se utiliza en algunos pacientes lo que se llama tratamiento de inducción, que son anticuerpos poli o mono-clonales dirigidos contra diferentes antígenos presentes en la superficie del linfocito, destruyéndolo o inhabilitándolo temporalmente. Entre estos se encuentran el OKT3, anticuerpos anti-CD25, basiliximab y daclizumab.⁶

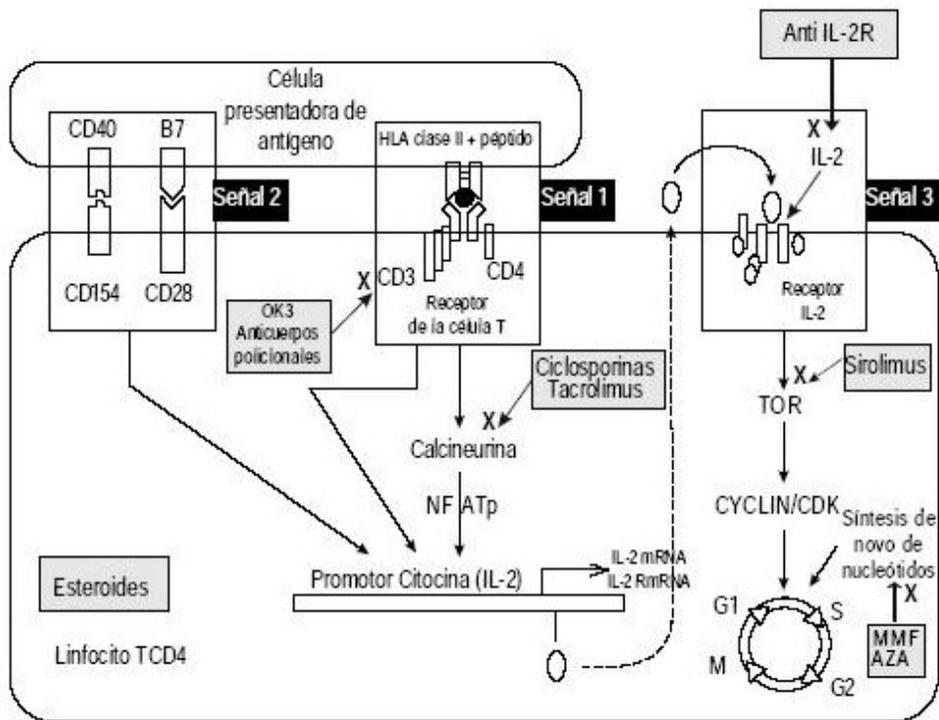


Figura 2. En los recuadros de fondo gris se muestran los fármacos inmunosupresores y la X el sitio de acción de los mismos.⁶

3.1.3 INFECCIONES EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE RIÑÓN

En los pacientes trasplantados son más frecuentes las infecciones cutáneas. Este tipo de complicaciones son producidas por bacterias, hongos, virus y parásitos. Se considera que con cierta frecuencia este tipo de pacientes sufre de infecciones por microorganismos oportunistas. Existen microorganismos que se comportan como oportunistas, pero en realidad son patógenos comunes que, debido al estado de inmunosupresión en el que se encuentran los pacientes producen infecciones con características clínicas diferentes a las normales como infecciones más intensas, extensas y con mala respuesta al tratamiento.⁸

Las infecciones cutáneas en trasplantados renales pueden clasificarse siguiendo varios criterios como el momento de aparición, el mecanismo fisiopatológico y el patógeno causante.⁸

Entre las infecciones cutáneas más frecuentes en los pacientes con trasplante renal podemos distinguir a las dermatofitosis, entre ellas la tiña de las uñas u onicomicosis.⁵⁻¹³

3.2 ONICOMICOSIS

El término onicomicosis proviene del griego *onyx*, uña y *mykes*, hongo.¹⁸ La onicomicosis es una infección micótica del plato ungueal, que puede ser causada por dermatofitos, levaduras y hongos mohos (no dermatofitos). Se ha observado que los dos últimos son patógenos secundarios a alguna patología de las uñas.

La Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM) recomienda dar el nombre de *tinea unguium* o tiña ungueal cuando la onicomicosis es causada por dermatofitos, onixis cuando es provocada por levaduras, candidosis ungueal cuando es causada por el género *Candida* y la palabra Onicomicosis en sentido estricto (*sensu stricto*) a la invasión de las uñas causada por hongos no pertenecientes a ninguno de los grupos anteriores que genéricamente llamamos hongos mohos (no-dermatofitos).²⁰

La historia de la onicomicosis surge en 1904 por Dubendorfer que observó las primeras onixis blastomicéticas. En 1910 Sabouraud en su libro *Les teignes* se refiere a la infección de las uñas producidas por dermatofitos con el término tiña ungueal. Los estudios de onicomicosis por hongos mohos (no dermatofitos) comienzan desde 1930 por Negrori con las onicomicosis causadas por *Cephalosporium spp*, Bereston y Keil en 1941 con *A. flavus* y Brumpt 1949 con *Scopulariopsis brevicaulis*.²¹

La causa de este padecimiento es multifactorial, se puede establecer por tener traumatismos en las uñas, inmunodeficiencias como pacientes con VIH y

trasplantados, diabetes mellitus, mala circulación periférica, psoriasis, por tener factores genéticos predisponentes que causan alteraciones en la respuesta inmune, pero generalmente inicia por autoinoculación a partir de tiñas crónicas de los pies y representa casi el 50% de las onicopatías.²⁰⁻²⁸

Esta dermatofitosis afecta en mayor proporción las uñas de los pies seguida de las uñas de las manos, y en pies predomina la afección de la uña del primer dedo con relación a las otras. Es una enfermedad cosmopolita y se dice que afecta en una proporción 2:1 más a los hombres que a las mujeres, parece ser que la frecuencia de esta enfermedad aumenta con la edad y es poco común encontrar este tipo de padecimiento en niños.²⁰⁻²⁸

3.2.1 ETIOPATOGENIA

Los dermatofitos constituyen la primera causa de onicomycosis. Al estar formadas por láminas de queratina, es natural que la mayor parte de las tiñas de las uñas se relacione con la parasitación por dermatofitos, principalmente por *Trichophyton rubrum* (85%), pero también puede ser ocasionada por *T. mentagrophytes* (10%) y en casos excepcionales pueden ser provocadas por *T. tonsurans*, *M. gypseum* y *M. canis*. Estos hongos afectan predominantemente las uñas de los pies.²⁰⁻²⁸

Los dermatofitos son hongos filamentosos, septados, hialinos, los cuales al penetrar el estrato córneo de las uñas producen proteasas queratinolíticas, por lo cual se les facilita invadir estas células. Las levaduras siguen en frecuencia a los dermatofitos. La especie levaduriforme que se aísla con más frecuencia en las onicomycosis es *Candida albicans*. Otras especies causantes de este padecimiento son *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. zeylanoides*, *C. famata*.²⁰⁻²⁸

La onicomycosis en manos se relaciona más con el género *Candida*, ya que estas levaduras se encuentran como microbiota habitual del cuerpo y es frecuente que originen este tipo de desórdenes por los hábitos de higiene de las personas, así

como el uso de uñas postizas, por traumatismos, exceso de humedad en las manos y la exposición crónica con algunos productos químicos como el cigarro, jabón y detergentes. Es por esto que las onicomycosis causadas por este género se asocian más a amas de casa, granjeros y pescadores.^{20-24, 26}

La adhesión, filamentación, cambios de fenotipo, secreción de enzimas extracelulares como proteinasas, fosfolipasas y lipasas, además del desarrollo de resistencia a los antifúngicos son algunos de los mecanismos de virulencia de las especies de *Candida* relacionadas con onicomycosis.^{15, 29, 30, 65, 67}

La onicomycosis por *Candida* se relaciona más con las mujeres y se menciona que se debe a que las mujeres se autoinoculan las uñas con la *Candida* de su flora vaginal.^{31, 71}

También pueden ser causas de este tipo de enfermedad levaduras del género *Trichosporon*, *Geotrichum candidum*, que ha sido reconocida como patógeno emergente en pacientes con enfermedades hematológicas y por *Malassezia* la cual se relaciona también con algunos casos de onixis.²⁰

Cabe destacar que la candidosis ungueales dolorosa y generalmente es asociada a perionixis; estas características diferencian las onicomycosis provocadas por dermatofitos y otros hongos filamentosos.^{20, 24}

Entre los hongos filamentosos (no dermatofitos) que pueden generar onicomycosis encontramos los géneros *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Acremonium* sp. y al género y especie *Scopulariopsis brevicaulis*. A veces no se les da valor como agentes causales y son considerados como contaminantes.^{20-28, 32-36}

Los hongos mohos y las levaduras son considerados invasores secundarios por no poseer queratinasas y porque causan onicomycosis por algún traumatismo o enfermedades previas de la uña, mientras que los dermatofitos causan infecciones primarias, con excepción de *Neoscytalidium dimidiatum* que afecta uñas y piel y a *Fusarium solani*, ambos se consideran patógenos primarios por poseer queratinasas.^{20,21,32-36}

3.2.2 ASPECTOS CLÍNICOS

El aspecto clínico de las onicomycosis depende de la vía de entrada y del agente etiológico.

Las variedades clínicas de onicomycosis causadas por dermatofitos y otros hongos filamentosos se describen como:

1. Subungueal:
 - a) Distal (OSD)
 - b) Lateral (OSL)
 - c) Proximal (OSP)
2. Blanca superficial (OBS)
3. Endónix
4. Distrófica total (ODT)

La variedad más frecuente es la onicodistrofia subungueal distal (OSD), que comienza desde el borde libre de la lámina ungueal, extendiéndose lenta y progresivamente hacia la matriz ungueal. El signo inicial de la infección es una paroniquia leve, uña estriada o manchas color blanco-amarillas.^{20, 21, 23, 26}

La OBS se presenta aproximadamente en el 10% de los casos de onicomycosis, donde se invade el estrato superficial de la uña y se observan pequeñas manchas blancas; es la variedad con mejor pronóstico. El agente etiológico relacionado con este tipo de onicomycosis es *T. interdigitale*.²⁰

En la onicomycosis subungueal proximal (OSP), los hongos penetran la uña por la parte de la cutícula migrando hacia el borde libre, generalmente existe leuconiquia, hiperqueratosis subungueal y onicolisis proximal. Es común encontrarla en pacientes con infección por VIH y otro tipo de inmunosupresiones adquiridas o inducidas.^{20, 23, 25, 28}

La variedad endónix se presenta de forma subungueal, laminar y no existe hiperqueratosis. Esta variedad es causada principalmente por *T. soudanense* y *T. violaceum*.²¹

El estadio final de todas estas variedades se resume en la onicomicosis distrófica total, donde debido a la larga evolución de la invasión fúngica existe desprendimiento y una destrucción completa de la uña.^{15, 20, 21, 23}

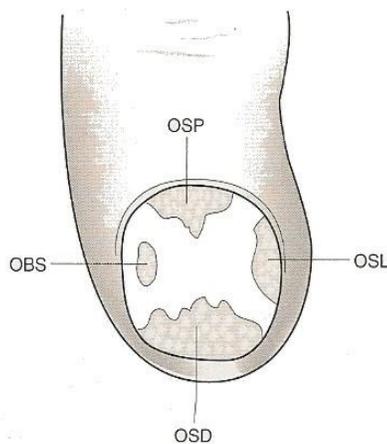


Figura 3. Principales variedades clínicas de onicomicosis.²¹

3.2.3 INMUNIDAD EN LAS MICOSIS

La inmunidad innata controla a la mayoría de los hongos. La fagocitosis por neutrófilos representa la defensa sólida contra la mayoría de las infecciones causadas por estos microorganismos, por lo que las personas con neutropenia son más susceptibles a adquirir una infección micótica.^{1, 32, 37}

Las vías alterna y de lectina, son inducidas por antígenos presentes en la pared celular de los hongos. Al activar al complemento por medio de cualquiera de estas vías, permite la fagocitosis y destrucción intracelular de éstos.¹

3.2.3.1 INMUNIDAD EN LA ONICOMICOSIS

Para explicar por qué individuos sanos que están en contacto constante con los conidios de los hongos no presentan ninguna enfermedad, antiguamente se hablaba de un factor sérico fungistático o factor sérico antidermatofítico (FSAD), el cual se decía era un factor que inhibía el crecimiento de los dermatofitos y se encontraba en el suero de las personas sanas, ya que en las personas con infecciones crónicas, profundas o recidivantes este factor tendía a disminuir o desaparecer. Actualmente se refieren a este factor como una proteína de tipo transferrina, lábil, dializable y que se sintetiza en el hígado, ésta se filtra a través del tejido celular subcutáneo y migra a la dermis protegiendo contra la penetración por los dermatofitos.²¹

También se ha demostrado la presencia de anticuerpos mediante aglutininas y precipitinas, donde los IgM e IgE están presentes en tiñas crónicas y profundas y se encuentran ausentes en las iniciales y/o agudas.²¹

Se ha observado que la piel es un elemento activo del sistema inmune; aparte de ser el órgano más grande del cuerpo humano, se encarga de la producción de queratina y funciona como barrera en contra de agentes externos.¹⁰

Este órgano tiene funciones similares con las células epiteliales del timo; produce queratinocitos, así como sustancias similares a los factores tímicos que son responsables de la maduración de los linfocitos T, los cuales en conjunto con las células de Langerhans perpetúan la respuesta inmune. Es posible que estas células sean las responsables de procesar los productos del metabolismo de los hongos y estos sean presentados a leucocitos con ayuda de las moléculas del MHC denominado complejo HLA en el humano, estos alelos polimórficos se han encontrado en mayor frecuencia en sujetos que padecen determinadas afecciones en comparación con la población normal.^{10, 38}

Se ha descrito que en individuos mestizos mexicanos el *locus* HLA-DR en particular el HLA-DR8 como un factor probable de susceptibilidad a infecciones

fúngicas como la onicomycosis dermatofítica y el alelo HLA-DR6 como un factor que otorga protección contra este tipo de micosis.³⁸

Aparte de estos alelos del HLA se han encontrado también que el HLA-DQB1*06 confiere susceptibilidad a la dermatofitosis crónica y que las variaciones HLA-DR53 y el HLA-B14 son responsables de otorgar resistencia en la onicomycosis crónica donde el primero es un factor que protege contra la parasitación causada por *T. rubrum*.³⁸

3.2.4 INFECCIONES SISTÉMICAS A PARTIR DE ONICOMICOSIS

La identificación oportuna de los agentes causales de las infecciones causadas por hongos es de suma importancia en pacientes inmunosuprimidos o que están sometidos a polimedicación. Ya que en éstos pacientes, el riesgo de adquirir una infección por hongos es alto. La candidosis sistémica y la sepsis son complicaciones que pueden ser generadas por la propagación de una infección fúngica.^{39,40}

Las onicomycosis pueden representar el inicio de una infección diseminada, aunque los dermatofitos son patógenos comunes de la piel y son los principales agentes etiológicos de esta micosis, raras veces producen infecciones sistémicas, estos casos sólo se reportan en pacientes sometidos a terapia con inmunosupresores como esteroides y CsA.^{17, 20}

Generalmente este fenómeno de fungemia se ha observado en infecciones provocadas por hongos pertenecientes a los géneros *Fusarium* y *Neoscytalidium* sobre todo en pacientes con enfermedades hematológicas, quemaduras severas o del tipo con terapias de inmunosupresión.^{8,25, 32, 33}

En los pacientes con trasplante de órgano sólido las infecciones por *Fusarium* suelen ser más localizadas y no suelen ser tan fatales como en las personas con problemas hematológicos o aquellos que han sido trasplantados de médula ósea.

Estas infecciones diseminadas con frecuencia se presentan con fiebre persistente. A pesar de que se afectan la mayoría de los órganos, el más dañado es la piel, seguido de pulmones y senos paranasales, arrojando datos clínicos similares a la mucormicosis.³³

Las lesiones en piel que se observan en la mayoría de los casos de hialohifomicosis por *Fusarium* son múltiples nódulos subcutáneos que pueden ser dolorosos; lesiones eritematosas que tienden a evolucionar rápidamente a lesiones necróticas invadiendo vasos y ocasionando trombosis e infartos tisulares.

Las uñas afectadas por *Neoscytalidium dimidiatum* cursan con hiperqueratosis de variedad OSD, éste es un hongo saprófito que está presente en las regiones tropicales; las infecciones diseminadas causadas por este hongo dematiáceo se describen en pacientes con neutropenia. Las lesiones cutáneas son máculo-pustulosas e induradas de donde drena material purulento.³⁴

Las candidemias en los pacientes con trasplante renal suelen ser comunes, pero no se reportan casos de que las onicomycosis sean un factor para desarrollarlas; la mayoría de estas infecciones se presentan después del tercer mes de trasplante y pueden ser causadas por infecciones exógenas o endógenas, ya que el género *Candida* es considerado como oportunista.^{8, 57}

Las lesiones cutáneas causadas por esta levadura en una infección diseminada suelen ser pápulas eritematosas presentes en tronco y extremidades; también pueden presentarse placas verrugosas, nódulos hemorrágicos y pústulas necróticas.⁸

3.2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tomar precauciones para identificar signos y síntomas de otras enfermedades que mimetizan con las onicomycosis para evitar confusiones al

momento de realizar el diagnóstico, ya que en el 50% de los casos se cree que se tiene onicomycosis cuando en realidad se tienen otros tipos de desórdenes.

Las enfermedades con las que se puede confundir este tipo de micosis son:

Tiñas de las uñas: psoriasis (la más común); liquen plano; infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*; dermatitis crónica; dermatitis por contacto; onicodistrofia traumática; paquioniquia congénita; deficiencias vitamínicas; onicolisis idiopática; acrodermatitis enteropática; exostosis subungueal; onicotilomanías; tumores del lecho de la uña y onicomycosis por *Candida* sp, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Neoscytalidium dimidiatum*, *Aspergillus* sp, *Fusarium* sp, *Geotrichum candidum*, entre otros hongos.^{20, 21}

Candidosis ungueal: Tiña de las uñas, onicomycosis por hongos levaduriformes y mohos, infecciones bacterianas, liquen plano, psoriasis, dermatitis por contacto, deficiencias vitamínicas y onicolisis idiopática, onicolisis causada por productos con formaldehído y anormalidades por el hábito de morderse las uñas o la cutícula.^{20, 21, 26}

3.2.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la onicomycosis debe ser clínico, epidemiológico y micológico. El diagnóstico clínico es orientador con relación a la posible causa micótica. Los datos epidemiológicos como la procedencia, ocupación del paciente así como la valoración de otras infecciones relacionadas y el contacto con posibles focos infectantes pueden ayudar al diagnóstico y al aislamiento de agentes etiológicos poco frecuentes.²⁰

El estudio micológico es la pauta confirmatoria de la presencia fúngica causante de onicomycosis.^{9-11, 17-28}

3.2.6.1 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se realiza por medio de un examen clínico, exámenes directos y cultivos, estos tres elementos son la principal herramienta en el diagnóstico de las onicomicosis. En los exámenes directos podemos identificar la parasitación de la uña por el hongo y los cultivos en medios de rutina como son el Agar Dextrosa Sabouraud (ADS) con y sin antibióticos nos confirman estos resultados.

Existen otras técnicas que se utilizan como herramientas para el diagnóstico; entre estas se encuentran los análisis histológicos, inmunohistoquímica, microscopía confocal en vivo, citometría de flujo, microscopía electrónica de barrido y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Para realizar un buen diagnóstico de las onicomicosis es necesario:

- Tomar adecuadamente la muestra.
- Transportarla y procesarla correctamente.
- Hacer una buena interpretación de los exámenes directos.
- Los medios de cultivo deben ser usados e incubados adecuadamente.
- Identificar el agente causal correctamente.

3.2.6.1.1 ESTUDIO MICOLÓGICO

a) Toma de muestra:

La muestra debe ser adecuada en calidad y cantidad. Los materiales utilizados deben ser estériles, se debe realizar una previa desinfección del área afectada con alcohol 70°, esto reduce el crecimiento de contaminantes, que pueden ser confundidos como los agentes causales de la onicomicosis.

Algo que se debe tomar en cuenta al tomar la muestra es si el paciente se encuentra bajo tratamiento con antifúngicos ya sean tópicos o sistémicos ya que

esto puede provocar falsos negativos, por lo que se recomienda la ausencia de estos tratamientos.

En aquellas uñas en donde se aprecian afecciones y se sospecha de una parasitación micótica, se realiza un raspado con ayuda de un bisturí o una cureta. La toma de muestra de las uñas cambia de acuerdo a la variedad clínica.²⁰

Cuando se trata de las variedades OSD Y OSL, la recolección se realiza por debajo de la lámina ungueal. Si la variedad clínica es OBS el raspado es en la superficie externa de la uña. Tratándose de la OSP la obtención de la muestra es difícil ya que se debe raspar la lámina externa de la uña hasta llegar a profundidad. En las ODT se raspa del sector superficial y subungueal y si existe exudado también se recolecta.

En algunos textos se refiere a la “biopsia de la uña” como un diagnóstico definitivo, sin embargo este estudio no se realiza de una manera frecuente en la rutina.²⁰

b) Examen directo:

Es un método microscópico en donde la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (KOH) al 10% a la muestra permite ablandar, digerir y aclarar parcialmente la queratina y las células del estrato córneo de las uñas haciendo más fácil la observación de las estructuras micóticas. Se puede aumentar la sensibilidad agregando a la preparación dimetil-sulfóxido, negro de clorazol y blanco de calcoflúor.^{9, 20, 21}

El negro de clorazol es quitina específico, tiñendo la pared de las hifas de un color negro-azul; mientras que la tintura fluorescente del blanco de calcoflúor, se une a la celulosa y a la quitina iluminando selectivamente la pared de las células fúngicas.

La preparación de la muestra se observa en el microscopio óptico a 10x y 40x. La microscopía puede ayudar en la determinación del agente etiológico; si se

observan filamentos hialinos, largos, delgados o gruesos, regulares y en ocasiones arthroconidios son sugestivos de dermatofitos; en el caso de observar hifas irregulares, con o sin pigmento, se sospecha de otros hongos mohos (no-dermatofitos); si se distinguen blastoconidios, sin pigmento, dispuestos en cúmulos se induce a pensar en que la causa de la onicomycosis sea de origen levaduriforme.

Algunas veces se puede observar los llamados “falsos filamentos” o “mosaico fúngico” que son imágenes similares a los filamentos, estas estructuras son una imagen de falsa parasitación originada por la grasa de las escamas, la cual al entrar en contacto con el KOH, lleva a cabo una reacción de saponificación; esta imagen puede generar confusiones y originar el reporte de falsos positivos sobre todo si el personal tiene poca experiencia.²¹

Cabe destacar que el examen directo confirma la etiología de la onicomycosis; sin embargo, la identificación final del hongo se obtiene mediante el cultivo.

c) Cultivos:

Son fundamentales para aislar e identificar el agente etiológico de la onicomycosis. Identificar al agente causal es de suma importancia ya que esto ayuda a la correcta asignación terapéutica.

Las muestras obtenidas son sembradas en ADS y ADS más antibióticos (cicloheximida y cloranfenicol), para inhibir el desarrollo de bacterias y hongos mohos contaminantes.

En ocasiones se utilizan otros medios de cultivo como lo son el agar Borelli (lacrimel), agar papa-zanahoria (PZ agar) y el *dermatophyte test medium* (DTM), que contiene cicloheximida, gentamicina y cloranfenicol.²¹

Estos medios son incubados a una temperatura de 26 y 30°C, donde las colonias se desarrollan en un promedio de 10-15 días, pero deben ser descartadas hasta

los 30 días. Después de esto se debe realizar una valoración macroscópica y microscópica de las colonias aisladas.

El aislamiento de dermatofitos a partir de la muestra recolectada confirma que se trata de una *tinea unguium*, pero el desarrollo de un hongo levaduriforme o un hongo moho (no-dermatofito) en algunas ocasiones puede ser indicio de parte de la microbiota habitual del individuo, contaminación de la lesión, zonas adyacentes a esta, contaminación ambiental o ser el agente etiológico causal de la onicomicosis.^{19, 20, 21}

La identificación de los hongos ya sean dermatofitos, levaduras u hongos mohos se lleva a cabo mediante el análisis de las características macro y micromorfológicas de las colonias.

En el examen macroscópico se evalúan características tales como color de las colonias, textura, pigmento difusible al medio y velocidad de crecimiento.

Microscópicamente se considera la presencia de elementos de reproducción asexual como macroconidios y microconidios y estructuras especializadas de conidiación, las cuales son características para cada género y especie de hongo.

Para los hongos mohos y los dermatofitos estas pruebas son suficientes para establecer el diagnóstico, sin embargo, existen cepas que esporulan con dificultad, por lo que es necesario utilizar medios de cultivo especiales para estimular su esporulación.

En el caso de las levaduras en especial para el género *Candida* también se requiere realizar otro tipo de pruebas tales como formación de clamidoconidios, tubo germinativo y pruebas bioquímicas para la correcta tipificación de estos hongos.^{42, 43}

3.2.6.1.1.1 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para la identificación del género *Candida*

a) Cultivos:

Generalmente las levaduras del género *Candida* crecen en los medios habituales como el ADS, infusión de cerebro corazón (*brain heart infusión* o BHI), gelosa sangre y extracto de levadura; su crecimiento en estos medios dan colonias limitadas, cremosas, convexas, lisas y en ocasiones rugosas, pudiendo formar pseudomicelio en algunas ocasiones, la coloración de las colonias es blanco o blanco amarillento y algunas veces rosas tratándose de *C. guilliermondii*.²¹

En medio ADS más antibióticos sólo desarrollan las especies *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, las demás especies de este género son inhibidas por la cicloheximida.

Existen otros medios de cultivo como el *Bismuth Sulfite Glucose Glycine Yeast* (BiGGY) el cual es un medio selectivo y diferencial usado en la detección, aislamiento e identificación presuntiva de las especies de *Candida*. Este medio se basa en los patrones de crecimiento y pigmentación de las colonias aisladas. El sulfito de bismuto actúa como inhibidor del crecimiento de la flora bacteriana. Las especies de *Candida* reducen estos sulfitos a sulfuros, pigmentando las colonias y en ocasiones el medio circundante de color café claro u oscuro, distinguiendo así estas levaduras de otros hongos levaduriformes.⁴²

Otro medio de cultivo que permite hacer una buena identificación de las principales especies de este género, es el medio cromógeno CHROMagar-Candida®, también utilizado como un medio de aislamiento e identificación primaria de levaduras en general, a partir de muestras biológicas.^{43, 44}

Basado en la inclusión de sustratos cromógenos, permite la identificación directa de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* mediante la formación de colonias coloridas; así las colonias de *C. albicans* presentarán un color verde claro a

mediano, *C. tropicalis* azul verdoso a azul metálico y las colonias de *C. krusei* presentarán un color rosado claro con un borde blanco.

Con ayuda de este sistema colorimétrico es posible identificar la presencia de más de una especie en una muestra biológica (infecciones mixtas). Reportes en la literatura indican que este método tiene una sensibilidad de 88-99% y una especificidad de 96-100% para la identificación de *C. albicans* y para las cepas no-*albicans* la sensibilidad y especificidad descritas es de 90-96% y 88-100% respectivamente.⁴⁴

Existen también otros medios de cultivo cromogénicos comerciales (CandiSelect®), similares al CHROMagar-Candida®, que de igual manera permiten la identificación primaria de las principales especies de *Candida*.⁴⁴

b) Formación de pseudomicelio y clamidoconidios:

Los clamidoconidios eran definidos como formas de reproducción anamórfica o asexual que se desarrollan a partir del engrosamiento de las hifas; sin embargo ahora son considerados como mecanismos de resistencia más no de reproducción y son específicas de *C. albicans*. Son conidios tálicos formados por una célula preexistente, las células son grandes con citoplasma denso, pared gruesa y resistente.²¹

En 1995 Sullivan y colaboradores reportaron por vez primera una nueva especie de *Candida* denominada *C. dubliniensis* en pacientes con candidosis oral infectados con VIH; esta especie es muy similar a *C. albicans* debido a las características patogénicas y fenotípicas que presenta, sin embargo la producción de clamidoconidios es mucho mayor en el caso de *C. dubliniensis* obteniéndose en medio de *Corn meal* + Tween 80 al 1% clamidoconidios múltiples o en modalidad de racimos mientras que para *C. albicans* son terminales y únicos; en esta prueba es importante excluir la superposición de los clamidoconidios que pueden llevarnos a confundir a estas dos especies.⁴⁵

Este método se emplea para diferenciar a las especies de *Candida*, ya que solo *C. albicans* y *C. dubliniensis* formarán clamidoconidios, las demás especies presentaran formación de pseudomicelio, ramificado con cúmulos de blastoconidos a excepción de *C. glabrata*, la cual sólo presentará abundantes blastoconidios.

También se pueden utilizar medios como agar tabaco, agar leche, agar Staib, agar con Cerelac® + Tween 80 y el medio de sales biliares oxgall-agar⁴⁶. Estos medios son inoculados por el método de estría y puestos en incubación de 26-30°C durante 48 horas; algunas veces se le puede adicionar una gota de azul de lactofenol y un cubreobjetos sobre la colonia para mejorar la observación al microscopio óptico.

Se ha reportado el uso de medios de cultivo líquidos a base de suplementos lácteos y harina de maíz para la producción de clamidoconidios en periodos de tiempo menores que en los medios de cultivo utilizados de forma rutinaria.⁴²

c) Formación de tubo germinativo:

El tubo germinativo es una prolongación filamentosa de la levadura sin constricción en su punto de origen, cuyo ancho suele ser de la mitad de la célula progenitora y su longitud tres o cuatro veces mayor que ésta.^{30, 46}

La prueba de filamentación en suero es rápida, sencilla y económica; presuntiva de *C. albicans* y *C. dubliniensis*. Se realiza en suero humano o sueros con glucosa, glucosamina o sales de amonio.^{30, 46}

Se realiza inoculando 0.5 mL de suero con la cepa a investigar, incubándose a 37°C durante 3 a 3½ horas. Pasado este tiempo se realiza un examen directo con ayuda de una pipeta Pasteur o un asa bacteriológica, se toma una fracción del contenido del tubo, se coloca en un portaobjetos, se cubre con un cubreobjetos y se observa al microscopio a 10X y 40X.

Después del tiempo de incubación cualquier cepa de *Candida* puede formar tubo germinativo con excepción de *C. glabrata* y *C. guilliermondii*.²¹

Se pueden presentar tanto falsos negativos como positivos; estos resultados dependen tanto de la cepa, la concentración celular y el suero.

Existen otras modalidades para realizar la prueba en la cual el suero es sustituido por otros compuestos, entre los que se encuentran el agar agua con 1% de leche, plasma de conejo con EDTA y el cultivo sólido Oxgall-Tween-ácido caféico (TOC).

d) Pruebas bioquímicas:

Se derivan los ensayos de asimilación (auxonograma–degradación aerobia) y fermentación (zimograma–degradación anaerobia) de carbohidratos. Los auxonogramas son más confiables, ya que en la prueba de fermentación se pueden arrojar falsos positivos.¹⁴

Los zimogramas se realizan en medios de cultivo líquidos con una proporción de carbohidrato que se encuentra entre el 1-5%, agregando un indicador ya sea rojo de fenol o púrpura de bromocresol) y se acompaña de una campana de fermentación para detectar la producción de gas. Los medios se inoculan a partir de una colonia aislada y pura, incubándose a 25°C de 5-15 días; la lectura se realiza dependiendo de la producción de gas y el viraje del indicador.^{14, 21}

Los auxonogramas se realizan en medio sólido carente de carbohidratos, el medio se inocula con la cepa a tipificar y los carbohidratos se agregan en sensidiscos impregnados con el sustrato o con el uso de penicilindros en una solución del 1-2% y se incuban a 25°C de 5-15 días. El desarrollo de la colonia alrededor del carbohidrato indica una lectura positiva.^{14, 21}

La desventaja con la que cuenta este procedimiento radica en el uso directo de los carbohidratos, los cuales al no ser utilizados correctamente podrían contaminar la

placa, además, algunas sustancias poseen baja solubilidad y las concentraciones podrían variar.

Actualmente se cuenta con diversos métodos que varían en tiempo, especificidad, sensibilidad y costo; entre estos podemos encontrar a los sistemas API 32C[®], *Rapid Yeast Identification Panel MicroScan*[®], *Sistema Vitek*[®], AUXACOLOR2[®], entre otros; algunos métodos comerciales cuentan con pocos carbohidratos, que permiten identificar la levadura rápidamente aunque no siempre son precisas. Al aumentar la cantidad de sustratos de prueba, se incrementa la especificidad del método.¹⁴

e) Susceptibilidad antifúngica:

En los últimos años se ha observado un incremento en la frecuencia y variedad de infecciones fúngicas directamente proporcional al aumento de pacientes inmunocomprometidos, al uso de inmunosupresores o esteroides en pacientes con trasplante de órgano sólido, uso de antibióticos de amplio espectro, estancias intra-hospitalarias de mayor duración, quimioterapias más potentes, etc.⁴⁸⁻⁵⁴

Este incremento se acompaña del aumento de especies patógenas y del creciente desarrollo de resistencia que estas presentan; lo cual genera una enorme dificultad al momento de establecer el tratamiento a dichas enfermedades.⁴⁸⁻⁵³

La resistencia que presentan las diversas cepas de microorganismos favoreció el desarrollo de pruebas de susceptibilidad, *in vitro*, estandarizadas y clínicamente relevantes con el fin de ser utilizadas como guías para la terapéutica.

En la interpretación de los resultados se debe tomar en cuenta que una concentración mínima inhibitoria (CMI) no es una medición física o química y es de poco valor si no se tiene el criterio correspondiente para interpretar su significado.²⁰

La evolución clínica del paciente dependerá en ocasiones de diversos factores y no tanto de los resultados de las pruebas de susceptibilidad lo cual nos dice que la susceptibilidad *in vitro* no siempre predice el éxito de una terapia específica.

Tanto el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) como el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) de los Estados Unidos, han publicado procedimientos de referencia para conocer la sensibilidad a los antifúngicos de levaduras y de hongos filamentosos, métodos que se revisan y actualizan periódicamente.⁵³

a. Métodos de referencia

i. Método de referencia para hongos levaduriformes.

El CLSI generó el documento M27-A en 1997, en 2002 publicó el documento M27-A2; desde el 2008 el comité estadounidense no ha realizado muchas modificaciones de su procedimiento y actualmente existen los documentos M27-A3 y varios suplementos (documentos M27-S).^{48, 53, 55,}

En estas actualizaciones se especifica la implementación de los procedimientos de macrodilución y microdilución en caldo para la determinación de susceptibilidad en levaduras tales como *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*. Contiene información sobre la elaboración y concentración de los inóculos, composición del medio de cultivo, tiempo y temperatura de incubación, preparación de los antifúngicos, requerimientos de control de calidad y la definición de la lectura de la CMI.

Además de estas publicaciones también existe el M44-A2, el cual establece las normas para realizar estudios por el método de difusión en agar con discos de fluconazol y voriconazol, realizado en el agar Muller-Hinton sólido con 2% de glucosa y azul de metileno. La metodología especifica la información sobre la preparación y concentración de los inóculos, medio de cultivo, condiciones de

incubación requisitos de control de calidad y la definición de la lectura de la CMI. Estos documentos tienen la ventaja de poseer una amplia reproducibilidad interlaboratorio.⁵³

ii. Método de referencia para hongos mohos

En 1998, el CLSI publicó el documento M38-P alcanzando el nivel de aprobación hasta el 2002 (M38-A).

Este documento recomienda los métodos de macrodilución y microdilución en caldo para determinar la susceptibilidad *in vitro* de los hongos filamentosos como *Rhizopus* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Sporotrix schenckii* y *Pseudallescheria boydii*.²¹

El documento ofrece información acerca de la elaboración y concentración de los inóculos, composición del medio de cultivo, condiciones de incubación, preparación de los antifúngicos, criterios de control de calidad y la descripción de la lectura de la CMI.

Este método de referencia presenta la limitación de no incluir otro tipo de hongos filamentosos de importancia médica como dermatofitos y hongos dimórficos.

b. Métodos comerciales

Estas técnicas son más prácticas y fáciles de mantener por parte de los laboratorios clínicos a diferencia de los métodos de referencia, ya que estos son complejos y muy elaborados. Los métodos como el *Sensititre Yeast One*®, *Neosensitabs* TM, *Etest*®, *FUNGITEST*® y *ASTY colorimetric panel*® están basados en la difusión por agar o en la microdilución con indicadores para facilitar la lectura. El CLSI y el EUCAST proponen que se establezcan puntos de corte propios para estas técnicas; sin embargo, expertos dicen que sí se pueden utilizar las CMI de los procedimientos de referencia para interpretar los resultados de los estudios de susceptibilidad.⁵³

3.2.7 TRATAMIENTO

La onicomicosis es una de las micosis superficiales con mayor dificultad en el tratamiento.⁵⁶

El fracaso terapéutico puede deberse al tiempo prolongado del tratamiento debido al crecimiento lento de las uñas, lo cual desalienta al paciente al no obtener resultados inmediatos y esto incurre en el incumplimiento del mismo. Diagnósticos micológicos incorrectos, alteraciones secundarias en la uña, reinfecciones, dermatofitomas, inmunodeficiencia y tratamientos inadecuados son factores que contribuyen de igual manera a este fracaso.^{20, 56}

En ocasiones se mencionan medidas locales como la extirpación quirúrgica, el desgaste mecánico y la abrasión química de la uña. El primero no se recomienda por problemas posteriores como un mal crecimiento de la uña y reinfecciones; los dos últimos son recomendables para uñas distróficas y para facilitar la eliminación de una gran masa fúngica con capacidad invasiva; la selección de estos tratamientos dependerá de las características clínicas de onicomicosis que presente el paciente.²⁰

El tratamiento de las onicomicosis puede ser de tres tipos: sistémico, tópico y combinado.^{20, 21, 56}

3.2.7.1 Tratamiento tópico:

Es recomendado para casos donde el tratamiento sistémico está contraindicado y en parasitaciones micóticas discretas que no afectan grandes áreas como la OBS con afecciones menores al 50%.

El 85% de las onicomicosis no responden al tratamiento tópico.⁵⁶

Existen diferentes tipos de productos: cremas, ungüentos, soluciones con antifúngicos como bifonazol, isoconazol, tioconazol, miconazol, entre otros y

pomadas con queratolíticos. Las lacas son las formulaciones utilizadas preferentemente ya que logran que el principio activo entre en contacto con la uña por un tiempo prolongado, debido a que la liberación del fármaco es lenta, sostenida y en concentraciones adecuadas.⁵⁶

Dentro de los medicamentos en forma de laca se mencionan la ciclopiroxolamina y la amorolfina; cuyo espectro incluye a los dermatofitos, levaduras y otros hongos mohos (no-dermatofitos).⁵⁶

Se recomienda aplicar ciclopirox a la concentración de 8% el primer mes, tres veces por semana; el segundo mes, dos veces por semana y a partir del tercer mes solo una vez por semana, hasta la erradicación de la onicomiosis. La amorolfina se debe aplicar a una concentración del 5% cada semana, con posterior limpieza de las uñas. Actualmente este tipo de tratamientos se utilizan como profilácticos y coadyuvantes del tratamiento sistémico.^{21, 56, 60}

3.2.7.2 Tratamiento sistémico:

El tratamiento oral (monoterapia o combinada, secuencial o pulsada) se recomienda en aquellas onicomiosis con afecciones mayores al 50%, onicomiosis múltiples así como para aquellos fracasos terapéuticos con la terapia tópica. Antiguamente la griseofulvina y el ketoconazol se utilizaban para el tratamiento de las onicomiosis, se han dejado de usar debido a que el primer antimicótico a pesar de ser eficaz tiene la desventaja de que se necesitan pautas terapéuticas de mayor tiempo por lo que no es el tratamiento de elección para la onicomiosis; el segundo es uno de los menos utilizados por la toxicidad hepática que presenta así como también la absorción errática y la alteración secundaria en la síntesis de las hormonas esteroideas.⁶⁰

Estos antifúngicos fueron remplazados por el itraconazol, fluconazol y la terbinafina, obteniéndose mejores resultados tanto en el tiempo de tratamiento como en la reducción de efectos secundarios. Los azoles son antifúngicos con un

espectro de acción muy amplio con acción frente a los dermatofitos, levaduras y otros hongos causantes de onicomiosis.

El itraconazol es uno de ellos, es más potente que el ketoconazol y su administración es oral o parenteral; permite el uso de pulsos mensuales, disminuyendo los efectos secundarios, así como los costos. El esquema tradicional del itraconazol es de 200 mg/día durante 3 meses, o bien de forma intermitente 400 mg/día durante una semana y descansando tres, durante tres meses. Se recomienda su administración después de los alimentos debido a su lipofilia.^{21, 59, 60}

El fluconazol es más hidrofílico lo que propicia que se una en menor proporción a la queratina comparado con el itraconazol. También se puede administrar por vía oral o parenteral alcanzando buenos niveles en piel y uñas; penetra rápidamente y se elimina con lentitud, lo que permite una administración con menor frecuencia, pero con una dosis más alta. Su administración debe ser semanal con una dosis de 150 mg/semana por 30 a 40 semanas. Este derivado azólico está indicado en las onicomiosis causadas por levaduras del género *Candida*, a excepción de *C. krusei* la cual presenta resistencia intrínseca a este medicamento y a *C. glabrata* donde la resistencia puede ser adquirida.^{21, 52, 59}

La terbinafina es una alilamina de uso tópico y sistémico; es lipofílica concentrándose en el tejido adiposo y la piel. A nivel de las uñas el tiempo de vida media es prolongado a pesar de que la concentración alcanzada en estos estratos córneos es inferior a las del tejido adiposo y la piel; esto genera un efecto protector contra las recidivas. Este medicamento presenta escasas interacciones medicamentosas a diferencia de los azoles. Se administra a dosis de 250 mg/día por tres meses; en forma intermitente o de pulsos se recomiendan 500 mg/día por una semana cada mes, durante cuatro meses.^{20, 21, 59, 60}

La combinación de dos antimicóticos orales no se recomienda debido a la posibilidad de exacerbar la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.^{20, 60}

3.2.7.3 Tratamiento combinado:

El tratamiento combinado se refiere al acto de usar un antifúngico vía oral y otro de tipo tópico; esta combinación arroja resultados más favorables que el uso de un solo tipo de tratamiento. Esta opción de tratamiento puede administrarse de forma secuencial o paralela. Entre las terapias combinadas con antifúngicos orales y tópicos podemos encontrar: combinación de crema de isoconazol al 1% con itraconazol y griseofulvina oral; amorolfina al 1% laca y terbinafina o itraconazol orales; ciclopiroxolamina laca al 8% y terbinafina oral.²⁰

Existen diversos estudios que muestran mejores resultados con la asociación de terapia tópica y oral en el tratamiento de las onicomicosis causadas por dermatofitos, levaduras y hongos mohos (no-dermatofitos).³

3.2.8 PROFILAXIS

Existe una tasa elevada de recidivas o reinfecciones sobre el tratamiento de las onicomicosis. A menudo resulta complicado distinguir entre una y otra; si bien se consideran recidivas a la infección dentro del primer año del postratamiento y reinfecciones a las que aparecen después.

Para evitar o disminuir las recidivas o reinfecciones deben considerarse y corregirse los factores de riesgo, tomar medidas sencillas como el diagnóstico precoz, mejorar la higiene personal, utilizar calzado de baño, evitar un entorno de humedad, calor y oclusión por mucho tiempo, secado adecuado de los espacios interdigitales, lavar el material contaminado de preferencia con hipoclorito sódico, etc. El uso de talcos con antimicóticos también se recomienda, ya que además de evitar el exceso de humedad debida a la sudoración, inactivan las esporas de los hongos.^{20, 21, 56-60}

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La condición de inmunosupresión inducida en los pacientes con trasplante renal es considerada un factor muy importante que predispone al desarrollo de infecciones sistémicas, debido a esto es importante vigilar el desarrollo de infecciones localizadas que puedan representar un riesgo latente para este grupo de pacientes, las onicomycosis, principalmente las causadas por hongos levaduriformes pueden ser el punto de partida para complicaciones en infecciones más extensas, es por ello que resulta importante evaluar la frecuencia de onicomycosis en pacientes con trasplante renal, así como estudiar los agentes etiológicos implicados para generar medidas profilácticas que permitan asegurar la integridad y salud de los pacientes con trasplante renal.

5.- JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los estudios reportan que las onicomycosis en pacientes con trasplante renal son generadas por levaduras pertenecientes al género *Candida* principalmente la especie *albicans*; debido a la condición de inmunosupresión en la que se encuentran inducidos estos pacientes, es necesario evaluar y conocer la prevalencia de este tipo de micosis en ellos para establecer medidas que permitan prevenir y proteger o en su caso establecer el tratamiento más adecuado frente a complicaciones originadas a partir de una infección localizada como lo es la onicomycosis

Los hongos filamentosos no-dermatofitos se han asociado a infecciones sistémicas a partir de una onicomycosis sobre todo en pacientes donde existe una inmunosupresión severa como neutropenia o linfopenia a causa de enfermedades hematológicas, VIH o terapias de inmunosupresión; los hongos mohos no-dermatofitos más relacionados con el desarrollo de infección diseminada y fungemias a partir de esta parasitación, especialmente son los pertenecientes a los géneros *Fusarium* sp y *Aspergillus* sp; estas infecciones son difíciles de tratar y son asociadas a una tasa elevada de mortalidad en estos pacientes, por lo que la prevención y el diagnóstico oportuno son puntos clave en la sobrevivencia de las personas inmunosuprimidas.

6.- HIPÓTESIS

- La inmunosupresión generada en los pacientes con trasplante renal favorece la frecuencia de onicomicosis, principalmente por hongos levaduriformes.
- La respuesta *in vitro* a los antifúngicos de las levaduras obtenidas en casos de OPTR, es similar a las obtenidas de onicomicosis en pacientes sin este tipo de inmunosupresión.

7.- OBJETIVOS

7.1 Objetivo general:

Determinar la frecuencia de onicomycosis, así como los agentes causales, y la sensibilidad *in vitro*, en pacientes con trasplante renal atendidos en el Hospital General de México, "Dr Eduardo Liceaga".

7.2 Objetivos particulares:

1. Aislar e identificar mediante técnicas microbiológicas a los agentes etiológicos de onicomycosis en los pacientes con trasplante renal.
2. Identificar cuáles son los agentes inmunosupresores que más utilizan este tipo de pacientes analizando si su uso incrementa el desarrollo de determinados agentes etiológicos causantes de onicomycosis.
3. Determinar la sensibilidad *in vitro* de las especies de *Candida* encontradas para poder decidir el tratamiento más eficaz para el paciente trasplantado, ello debido a los múltiples factores de riesgo y medicamentos que utilizan.

8.- METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal en una población de 85 pacientes con trasplante renal provenientes del Servicio de Trasplantes del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del mismo hospital, de acuerdo a los siguientes criterios. Quedando registrado con el número: DI/12/109/3/95

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que hayan sido sometidos a trasplante renal en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que acudan a revisión a la clínica de trasplantes.
2. Pacientes que acepten participar en el estudio.
3. Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.

8.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes que decidan no participar en el estudio.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico previo ya sea tópico (1mes antes) o sistémico (3 meses antes de la inclusión al estudio).
3. Pacientes menores de 18 años de ambos sexos.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó el protocolo, a los pacientes que aceptaron se les realizó una historia clínica y se les pidió que firmaran la carta de consentimiento.

8.3 TOMA DE MUESTRA

Se tomó muestra de las uñas de las manos y de los pies de los pacientes con trasplante renal que presentaran alguna onicopatía. A continuación se describe brevemente este proceso.

8.3.1 Examen Directo:

En las uñas que tenían lesiones sugerentes a onicomycosis, se les realizó un raspado por debajo del lecho ungueal con una cureta para la obtención de fragmentos y residuos de uñas; estos residuos se colocaron en un portaobjeto, se les adicionó una gota de la solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10%, se cubrió la muestra con un cubreobjetos, posteriormente se aplicó calor por debajo de la muestra con ayuda de un mechero para acelerar el proceso de aclarado y finalmente se observó a microscopía óptica, recorriendo todos los campos primero a 10x y luego a 40x, en busca de elementos fúngicos

8.3.2 Cultivo:

A partir de los residuos obtenidos del raspado de uñas afectadas, se realizaron cultivos en medio agar dextrosa Sabouraud (ADS), agar Sabouraud más antibióticos (cicloheximida y cloranfenicol) y Agar papa zanahoria. Estos cultivos se incubaron a 29°C por 30 días revisándolos periódicamente en busca de crecimiento.

8.4 IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

En los medios de cultivo donde se presentó crecimiento de hongos, se realizó la identificación de acuerdo al tipo de microorganismo (micelial o levaduriforme).

8.4.1 Identificación de hongos filamentosos

8.4.1.1 Examen macroscópico de las colonias:

Se realiza una vez alcanzado el crecimiento óptimo de los dermatofitos u otros hongos filamentosos (no-dermatofitos), en un promedio de 15 días para la observación de las características macroscópicas completas.

Las características esenciales que se deben observar son:

1. Aspecto de la colonia.
2. Coloración por anverso y reverso de la colonia.
3. Presencia y tipo de filamentos aéreos.
4. Presencia de pigmentos en el medio de cultivo.

8.4.1.2 Examen microscópico:

La identificación de hongos miceliales se realizó por medio de un examen directo, utilizando un asa micológica previamente esterilizada y cinta "scotch" adherida a la punta de esta; la cinta "scotch" es colocada sobre la colonia del hongo de interés y después es adherida sobre la superficie de un portaobjetos donde previamente se adicionó una gota de azul de lactofenol, posteriormente se coloca otra gota de azul de lactofenol y se cubre con un cubreobjetos. Esta laminilla está lista para su observación al microscopio donde se observan las formas de reproducción características de cada especie de hongos.

8.4.2 Identificación de hongos levaduriformes

8.4.2.1 Examen macroscópico:

En el caso de las levaduras su crecimiento es más rápido, donde aproximadamente su crecimiento adecuado se da en 48 horas. Al igual que los hongos filamentosos, en las colonias se deben observar características propias de este tipo de hongos.

1. Aspecto y color de la colonia.
2. Presencia de pseudomicelio y micelio dentro del agar.

8.4.2.2 Examen microscópico:

En este caso también se realiza un examen directo con la ayuda de un asa bacteriológica estéril, con esta se toma una pequeña muestra de la colonia a examinar y se coloca encima de un portaobjetos, se adiciona una gota de azul de lactofenol sobre la muestra y es cubierta con un cubreobjetos donde se observa al microscopio iniciando con el objetivo de 10x hasta 40x donde se deben observar blastoconidios para decir que se trata de una colonia levaduriforme.

8.4.2.3 Otras pruebas de tipificación

Una vez que se ha identificado una colonia levaduriforme, se siembra en el medio cromogénico CHROM-agarCandida®, se pone a incubar a 29°C y se revisa su crecimiento a las 48 hr. En este medio se pueden aislar e identificar las especies más comunes de *Candida* como *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* y también otros hongos levaduriformes como *Geotrichum* y *Trichosporon*.

Las características coloniales para cada especie de *Candida* son:

- *C. albicans*: Crecimiento de colonias de color verde claro a mediano.
- *C. krusei*: Crecimiento de colonias grandes, planas y rugosas, de color rosado claro a rosa, con un borde blancuzco
- *C. tropicalis*: Crecimiento de colonias de color azul grisáceo a azul verdoso o azul metálico, con o sin halos violetas en el medio circundante.
- *C. glabrata*: Crecimiento de colonias de color malva a malva oscuro
- *C. parapsilosis*: Crecimiento de colonias de color malva claro a oscuro de coloraciones rosadas o violetas.
- *C. dubliniensis*: Crecimiento de colonias de color verde oscuro en el primo asilamiento.

Las características de coloración en otros hongos levaduriformes son:

- *Geotrichum candidum*: Crecimiento de colonias de color púrpura
- *Trichosporon* sp: Crecimiento de colonias color azul-gris rugosas.

Después de haber identificado las especies de *Candida* en el medio cromogénico se procede a sembrar en Medio Harina de Maíz más Tween 80 al 1% donde se observa la formación de clamidoconidios y pseudomicelio debido a que en CHROM-agar-Candida® cualquier otra *Candida* spp, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* dan colores que pueden ser producidos por cualquier otro tipo de levadura así como *C. albicans* y *C. dubliniensis* donde la coloración verde es relativa y no es confiable al 100%.

8.4.2.3.1 Pruebas Bioquímicas

Cuando los resultados de las siembras en ambos medios mencionados anteriormente no son compatibles entre sí o no son concluyentes, se procede a realizar pruebas bioquímicas (auxonograma) con ayuda del kit comercial AUXACOLOR2®; el cual brinda una mayor especificidad al momento de la identificación.

Para utilizar este *kit* comercial se prepara el inóculo a partir de un cultivo puro de 24-48 horas perfectamente aislado que se inocula en el medio de suspensión R2 contenido en el estuche y se homogeniza con equipo tipo VORTEX para obtener una opacidad equivalente a la concentración de 1,5 Mac Farland. Se distribuyen 100 µL del inóculo en cada uno de los pocillos de la microplaca y se recubre con una película adhesiva. Se deja en incubación durante 48 horas. La lectura se realiza a las 48 horas de incubación siguiendo las especificaciones del inserto con respecto a la asimilación de azúcares. Si se tienen dudas acerca de la identidad del microorganismo, la cepa es identificada por medio del equipo automatizado VITEK®2.

8.5 SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA

Una vez aislada e identificada la cepa se procede a realizar la susceptibilidad por medio del estuche comercial FUNGITEST®, el cual cuenta con 6 antimicóticos a 2 concentraciones diferentes, en presencia de un indicador de oxidorreducción. La verificación del crecimiento se basa en la reducción del indicador, el cual cambia el color del medio de azul a rosa.

De un cultivo puro se toman 2 colonias aisladas similares y se introducen en 3 mL de agua destilada estéril hasta obtener un inóculo equivalente al estándar Mac Farland n°1 equivalente a 3×10^6 CFU/mL. Posteriormente se toman 100 µL de este inóculo y se diluyen en 1.9 mL de agua destilada estéril; de esta disolución se toman 20 µL y se inoculan en el medio de suspensión incluido en el estuche, lo que nos proporciona una concentración equivalente a 1×10^3 CFU/mL. Se distribuyen 100 µL de la suspensión en cada pocillo de la microplaca y posteriormente se cubre con una película adhesiva. Se deja en incubación a 28°C durante 48 horas.

La lectura de la placa se realiza solo si los pocillos del control positivo son de color rosa y los cambios de color en los demás pocillos se comparan con respecto a estos; la interpretación de los colores en los dos pocillos de cada agente antimicótico se obtiene de la siguiente forma:

- Azul-Azul = ausencia de crecimiento: cepa inhibida por el agente antimicótico *in vitro*.
- Rosa-Azul = crecimiento lento: cepa intermedia.
- Rosa-Rosa = crecimiento: cepa no inhibida por el agente antimicótico *in vitro*

9.- RESULTADOS

En este estudio se revisaron 85 pacientes (37 mujeres, 43.52%; 48 hombres, 56.47%) con edades de 19 a 54 años (promedio: 30.55 años); 84 recibieron órgano de un donador vivo relacionado y 1 lo obtuvo de donador cadavérico. (Tabla 1 y Gráfico 1). El tratamiento previo al trasplante más común fue la hemodiálisis (41%) seguida de la diálisis peritoneal (34%), sólo el 20% de los pacientes refirió haber tenido ambos tratamientos sustitutivos (Gráfico 2). Entre los padecimientos concomitantes con mayor frecuencia en este tipo de pacientes se encontraban la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 (Gráfico 3).

Todos recibían terapia de inmunosupresión, los esquemas utilizados eran: prednisona + tacrolimus + micofenolato (el esquema más común; 37 pacientes: 43.52%) y prednisona + ciclosporina + micofenolato (segunda en frecuencia; 29 pacientes: 34.11%). Esta terapia de inmunosupresión por lo general se acompañaba de antihipertensivos (Tablas 2 y 3).

Del total de pacientes revisados en el presente estudio, 27 (31.76%) pacientes presentaron alteraciones ungueales compatibles con onicomycosis (10 mujeres, 37.03%; 17 hombres, 62.96%). De los cuales el examen directo con KOH resultó positivo en un 63% (17 casos), el cultivo en un 39% (11 casos), mientras que los pacientes en los cuales se obtuvieron resultados positivos en ambos estudios (directo y cultivo) fue del 29.63% (Tablas 4 ,5 y Gráfico 7).

Las variedades clínicas de onicomycosis observadas fueron: ODT (41%), OSD (37%), OSL (18%), OBS (4%), (Gráfico 8). En 11 cultivos se encontraron hongos, de los cuales en 6 casos se identificó a *T. rubrum*; y en 5 *Candida* spp (Gráfico 9).

Se probó la susceptibilidad de las levaduras encontradas. Los resultados se presentan en la Tabla 8, encontrando una tasa alta de resistencia hacia el miconazol a dosis bajas, variable para itraconazol y en menor grado para ketoconazol y fluconazol.

Tabla 1. Datos obtenidos de los 85 pacientes con trasplante renal.

No. Paciente	Nombre	Edad (años)	Sexo	Tratamiento previo al trasplante	Enfermedades Concomitantes	Medicamentos
1	AMJA	21	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA/ MMF/prednisona
2	PGA	22	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA/ MMF/prednisona
3	AGE	24	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX
4	CCJA	53	M	Hemodiálisis	DM2	FK506, MMF, pednisona
5	LF	27	M	Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF,prednisona, enalapril
6	MMG	26	M	Diálisis peritoneal	Hipertrigliceridemia	FK506, MMF, prednisona, omeprazol, bezafibrato
7	ALT	26	M	Diálisis peritoneal	HTA	CsA, azatioprina, prednisona, aciclovir, nifedipino, prazocin, metoprolol
8	IE	29	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona, aciclovir, TMP-SMX, omeprazol
9	EGI	45	F	Diálisis peritoneal	HTA	FK506, MMF, prednisona, enalapril, carvedilol
10	GSM	45	F	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX
11	SM	21	F	Ninguna	Hipotiroidismo	FK506, MMF, pednisona, TMP/SMX, Levotiroxina
12	CB	23	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX, omeprazol
13	NN	44	M	Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX, omeprazol, ciprofloxacino
14	MFL	23	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	Sirolimus, MMF, prednisona

15	FN	19	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, azatioprina, prednisona
16	GC	52	F	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, pednisona
17	BME	44	F	Hemodiálisis	HTA	FK506, nimodipino, metoprolol, prednisona, aciclovir, TMP/SMX
18	LRS	38	F	Hemodiálisis	no referidas	FK506, aciclovir, TMP/SMX, pednisona
19	PE	24	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona, omeprazol
20	STL	23	F	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, pednisona
21	TJA	23	F	Diálisis peritoneal	no referidas	FK506, MMF, pednisona
22	SGS	19	F	Ninguna	no referidas	FK506, MMF, pednisona
23	CBM	19	F	Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona, amoxicilina con acclavulanico, paracetamol
24	ERN	24	M	Hemodiálisis	HTA	Sirolimus, losartán, nifedipino, prednisona, MMF
25	GC	22	F	Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona
26	PN	20	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona, aciclovir
27	MSMA	29	M	Hemodiálisis	no referidas	Sirolimus, prednisona, MMF
28	LIH	24	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, pednisona, aciclovir, TMP/SMX
29	SP	28	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, pednisona
30	BG	24	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona
31	FVG	24	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, pednisona

32	RCF	51	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA, hipercolesterolemia	CsA, MMF, prednisona, enalapril, pravastatina, omeprazol
33	HGB	27	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	CsA, azatioprina, prednisona, nifedipino
34	ACE	24	M	Hemodiálisis	HTA	CsA, MMF, prednisona, prazosin, nifedipino
35	RJA	33	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona, enalapril
36	HPE	53	M	Diálisis peritoneal	HTA	CsA, azatioprina, prednisona, nifedipino, ciprofloxacino
37	QHJL	37	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, TMP/SMX
38	GF	30	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	CsA, MMF, prednisona, omeprazol, nifedipino
39	OLL	27	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona, omeprazol
40	ML	47	F	Diálisis peritoneal	DM2, HTA, dislipidemia	Sirolimus, nifedipino, prednisona, MMF, omeprazol, furosemida, pravastatina, bezafibrato, enalapril, alopurinol
41	LAA	36	F	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, ácido fólico, fumarato ferroso, eritropoyetina semanal
42	GE	24	M	Hemodiálisis	HTA	CsA, MMF, prednisona, nifedipino
43	AMR	40	F	Diálisis peritoneal	HTA	CsA, MMF, prednisona, amlodipino, omeprazol
44	IE	44	M	Hemodiálisis	DM2	CsA, MMF, prednisona
45	OC	20	M	Diálisis peritoneal	HTA	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, nifedipino, prazosin
46	SA	42	F	Diálisis peritoneal	HTA, dislipidemia	CsA, MMF, prednisona, amlodipino, pravastatina, bezafibrato
47	LF	30	M	Diálisis peritoneal /hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona, enalapril, omeprazol

48	QLE	30	F	Diálisis peritoneal	no referidas	FK506, MMF, prednisona
49	FG	40	F	Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, nifedipino, TMP/SMX
50	MCH	22	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona
51	ME	21	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	Hipertrigliceridemia	Sirolimus, prednisona, MMF, alopurinol, bezafibrato
52	HJC	31	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona
53	RH	29	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	Colesterolemia	CsA, MMF, prednisona, pravastatina, enalapril
54	EIP	25	F	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona
55	SRI	28	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, felodipino
56	CE	27	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona
57	OJM	28	F	Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona
58	SG	40	F	Hemodiálisis	HTA, DM2	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX, metformina
59	AHG	32	F	Diálisis peritoneal	no referidas	FK506, MMF, aciclovir, TMP/SMX, prednisona
60	SSML	47	F	Diálisis peritoneal	HTA, dislipidemia	Sirolimus, prednisona, MMF, nifedipino, enalapril, furosemida, pravastatina, bezafibrato, omeprazol
61	CGML	29	F	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	CsA, MMF, prednisona, nifedipino, enalapril
62	PAJL	27	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona
63	EIM	29	M	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF, prednisona

64	AHMG	32	F	Diálisis peritoneal	no referidas	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX
65	RSY	34	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, nifedipino, omeprazol
66	HCMA	30	F	Diálisis peritoneal	HTA	FK506, MMF, prednisona, paroxetina
67	HLM	23	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, felodipino
68	UIJ	34	M	Diálisis peritoneal	DM 2, HTA	FK506, MMF, prednisona, enalapril, simvastatina, omeprazol
69	CCE	25	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona, enalapril
70	CCR	26	M	Hemodiálisis	HTA	Sirolimus, prednisona, MMF, amlodipino
71	SCBE	51	F	Ninguna	no referidas	FK506, MMF, prednisona, nifedipino, TMP/SMX, ciclosporina, paracetamol, prazocin, azatioprina
72	JMG	26	M	Hemodiálisis	Sx. Alport	CsA, MMF, prednisona
73	AVE	54	M	Diálisis peritoneal/ Hemodiálisis	HTA	CsA, prednisona, nifedipino, metoprolol, azatioprina, losartán
74	FLY	19	F	Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, prednisona, nifedipino, TMP/SMX, aciclovir
75	SAG	22	M	Hemodiálisis	DM2	CsA, MMF, prednisona, glibenclamida, metformina
76	VJ	33	F	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, enalapril
77	HHR	29	M	Hemodiálisis	no referidas	FK506, MMF, prednisona, enalapril
78	RAM	22	M	Diálisis peritoneal	no referidas	FK506, MMF, prednisona
79	SJJ	28	M	Hemodiálisis	hipertrigliceridemia	CsA, MMF, prednisona, bezafibrato, omeprazol

80	SVTS	27	F	Ninguna	no referidas	Csa, MMF, prednisona
81	RZF	28	M	Hemodiálisis	HTA	Sirolimus, prednisona, MMF, alopurinol, bezafibrato
82	BGA	54	M	Hemodiálisis	HTA, dislipidemia	FK506, MMF, prednisona, enalapril
83	DLEL	20	M	Hemodiálisis	HTA	FK506, MMF, pednisona, furosemida
84	LSW	26	F	Hemodiálisis	no referidas	CsA, MMF, prednisona
85	SLI	19	F	Diálisis peritoneal	no referidas	CsA, MMF

Nota: HTA(hipertensión arterial); DM2(diabetes mellitus tipo 2); CsA(ciclosporina A); FK506(tacrolimus); MMF(micofenolato mofetil); TMP/SMX(trimetoprim sulfametoxazol).

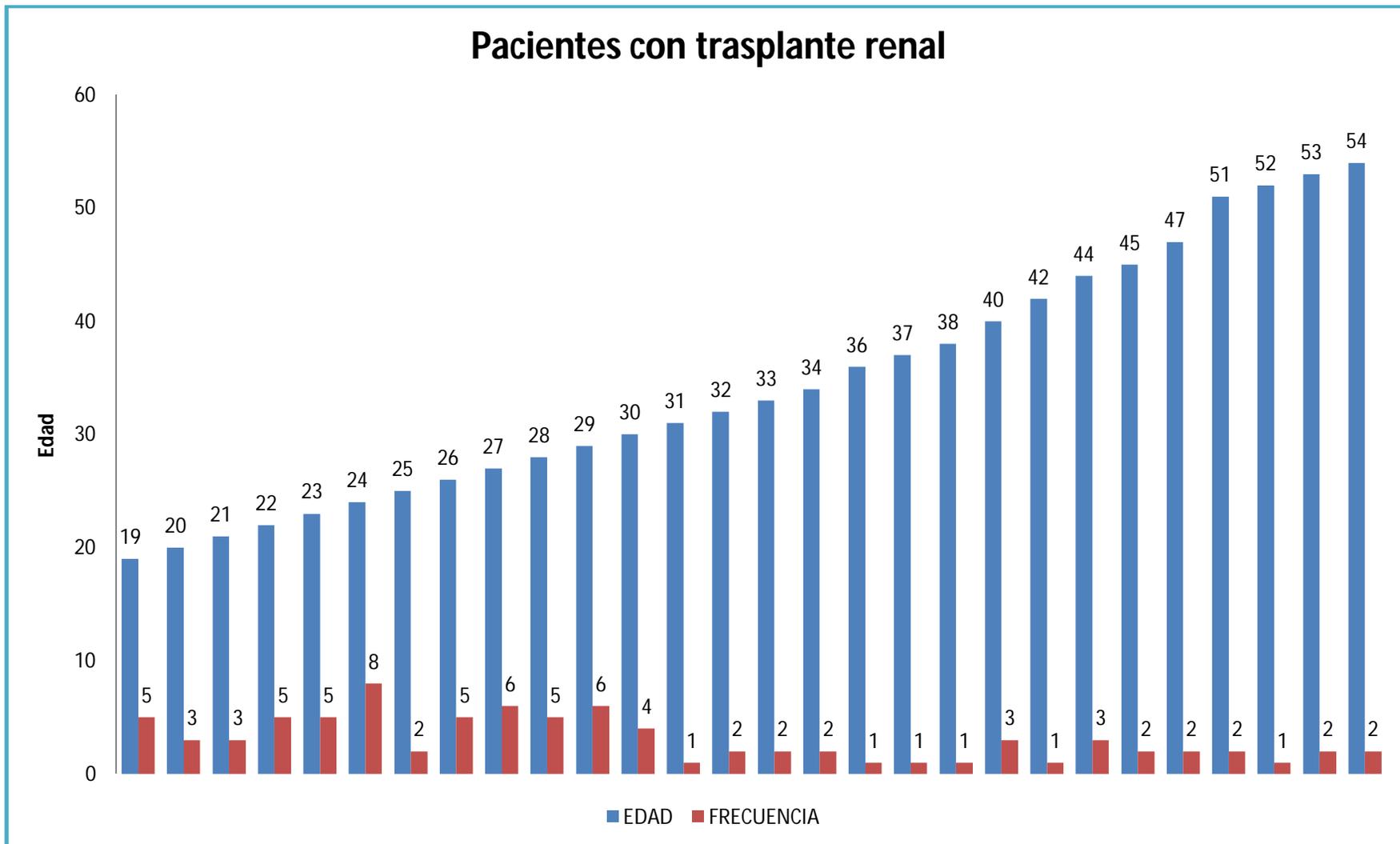


Gráfico 1. Edad y frecuencia de los 85 pacientes con trasplante renal.

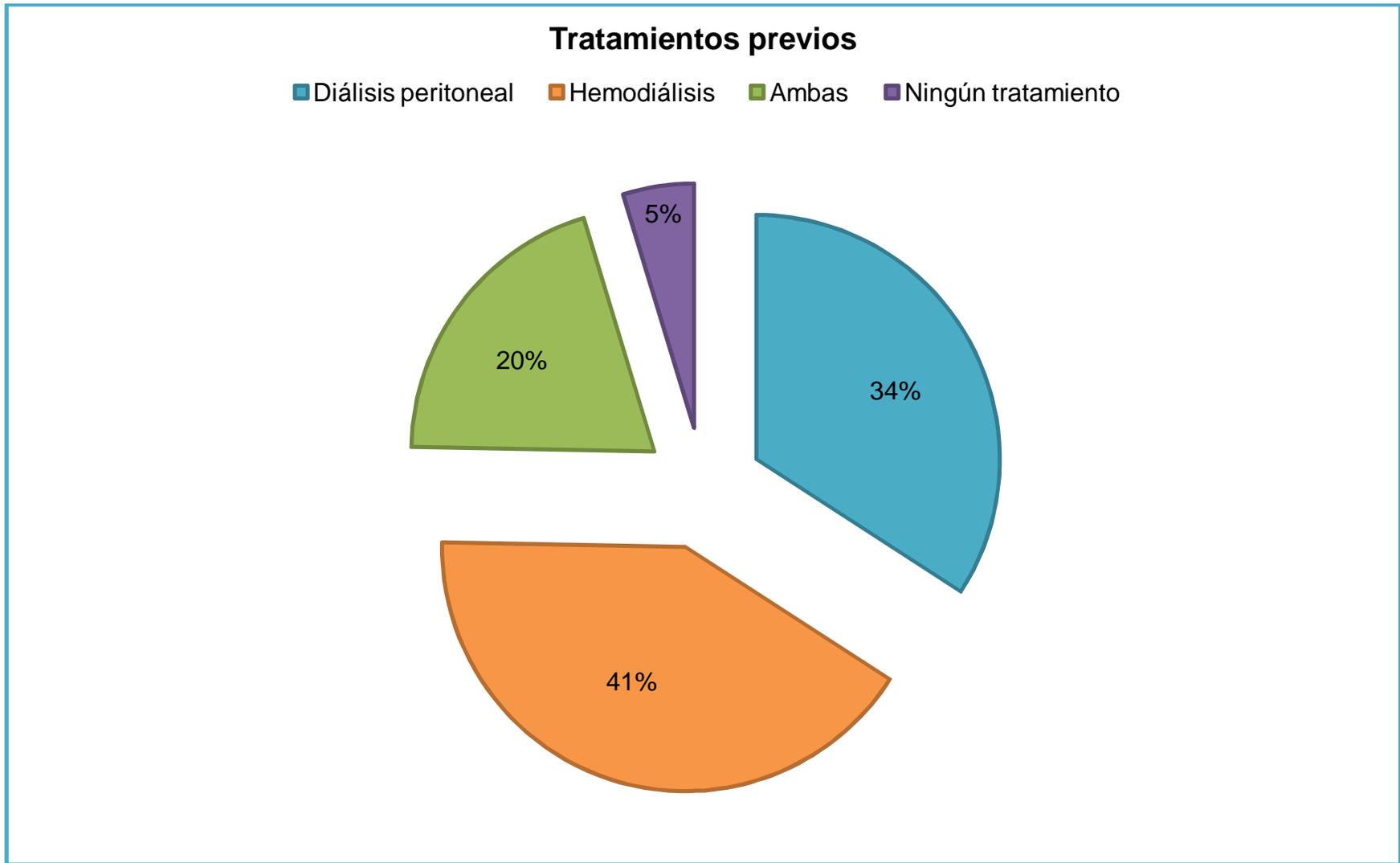


Gráfico 2. Tratamientos a los que se sometieron previamente los pacientes con trasplante renal.

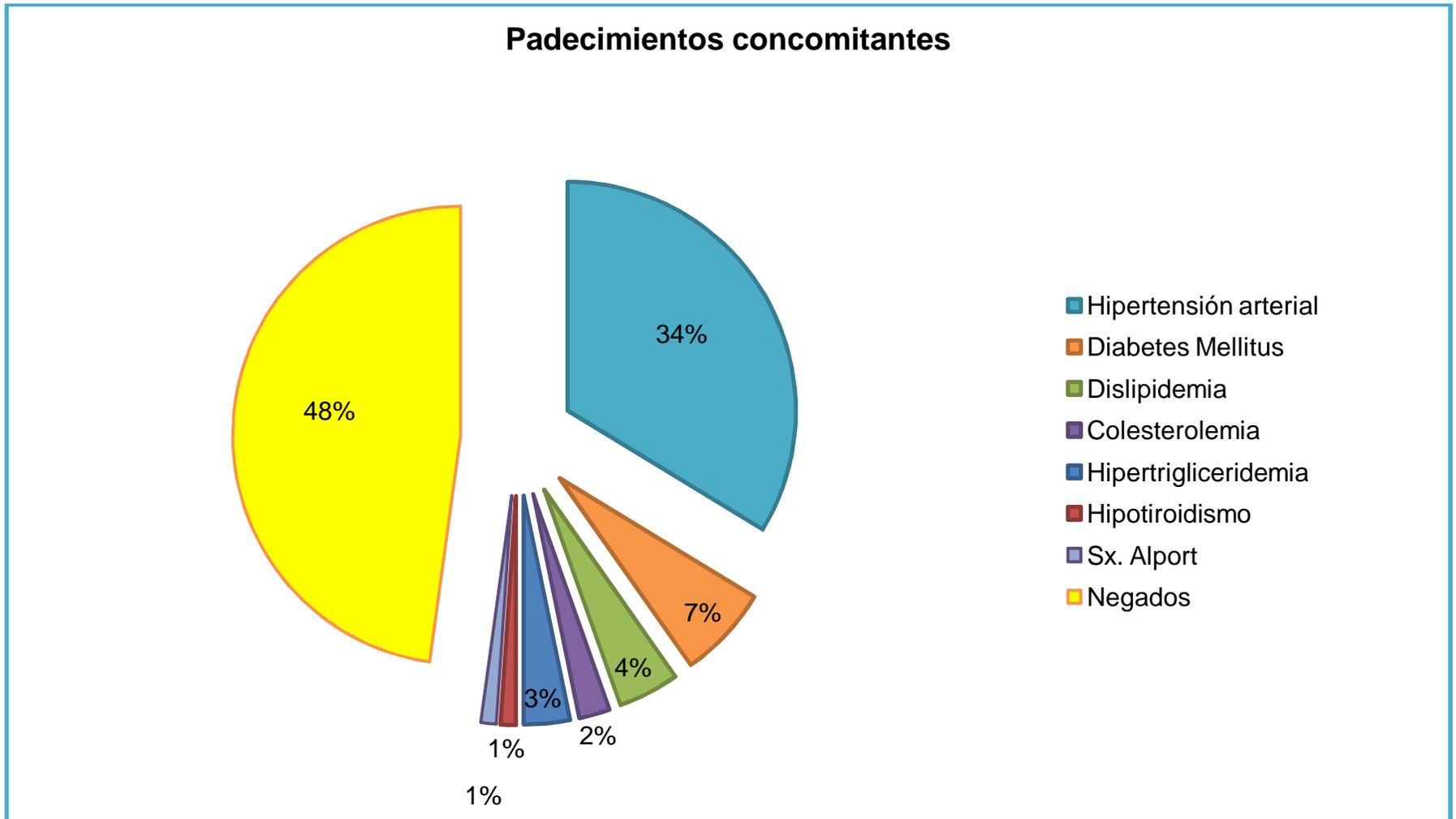


Gráfico 3. Padecimientos concomitantes con el trasplante renal en el total de los pacientes.

Tabla 2. Manejo terapéutico con inmunosupresores de los pacientes de trasplante renal del estudio.

Medicamentos	No. de pacientes	Porcentaje
Prednisona	84	98.82
Micofenolato de mofetilo	78	91.76
Tacrolimus	39	45.88
Ciclosporina	38	44.70
Sirolimus	8	9.41
Azatioprina	6	7.06

Tabla 3. Manejo terapéutico de medicamentos no inmunosupresores de los pacientes de trasplante renal del estudio.

Medicamentos	No. de pacientes	Porcentaje
Nifedipino	16	18.82
Trimetoprim sulfametoxazol	16	18.82
Aciclovir	15	17.64
Omeprazol	15	17.64
Enalapril	14	16.47
Bezafibrato	7	8.23
Metoprolol	3	3.52

Tabla 4. Datos obtenidos de los pacientes con onicopatías

No. Paciente	Nombre	Edad (años)	Sexo	Tx. Previos	Enfermedades concomitantes	Medicamentos
1	CBM	19	F	Miconazol	no referidas	CsA, MMF, prednisona, amoxicilina con ac. clavulánico, paracetamol
2	MSMA	29	M	No	no referidas	sirolimus, prednisona, MMF
3	SGS	19	F	No	no referidas	FK506, MMF, pednisona
4	CB	23	M	No	no referidas	FK506, MMF, prednisona, aciclovir, TMP/SMX, omeprazol
5	LIH	24	M	Bifonazol genérico	no referidas	FK506, MMF, pednisona, aciclovir, TMP/SMX
6	MFL	23	M	No	HTA	sirolimus, prednisona, MMF
7	BME	44	F	Miconazol	HTA	FK506, nimodipino, metoprolol, prednisona, aciclovir, TMP/SMX
8	STL	-	F	No	no referidas	FK506, MMF, pednisona
9	OLL	27	F	Bifonazol genérico	no referidas	CsA, MMF, prednisona, omeprazol
10	LAA	36	F	Pomadas	no referidas	FK506, MMF, prednisona, ácido fólico, fumarato ferroso, eritropoyetina semanal
11	CCJA	53	M	Bifonazol genérico	DM2, Hipotensión	FK506, MMF, pednisona
12	QHJL	37	M	Bifonazol genérico	no referidas	FK506, MMF, pednisona, TMP/SMX
13	HPE	53	M	No	HTA	CsA, azatioprina, prednisona, nifedipino, ciprofloxacino
14	RJA	33	F	Bifonazol genérico, Ketoconazol	HTA	CsA, MMF, prednisona, enalapril
15	ÁMJ	21	M	Bifonazol genérico	no referidas	CsA, MMF, prednisona

16	MCH	22	M	Bifonazol genérico	no referidas	CsA, MMF, prednisona
17	OJM	28	F	Bifonazol genérico	no referidas	CsA, MMF, prednisona
18	HHR	29	M	Laca	HTA	FK506, MMF, prednisona, enalapril
19	RZF	28	M	Bifonazol genérico	no referidas	Sirolimus, prednisona, MMF, alopurinol, bezafibrato
20	BGA	54	M	Bifonazol genérico	no referidas	FK506, MMF, prednisona, enalapril
21	DLE	20	M	Bifonazol genérico	HTA	FK506, MMF, pednisona, furosemida
22	LSW	26	F	Pomadas NE	no referidas	CsA, MMF, prednisona
23	SLI	19	F	No	no referidas	CsA, MMF
24	AVE	54	M	Pomadas NE	HTA, secuelas de polio	CsA, prednisona, nifedipino, metoprolol, azatioprina, losartán
25	SJJ	28	M	Miconazol	no referidas	CsA, MMF, prednisona, bezafibrato, omeprazol
26	SVTS	27	M	Bifonazol genérico	HTA	CsA, MMF, prednisona
27	GE	24	M	No	no referidas	CsA, MMF, prednisona, nifedipino

Nota: NE(no especificadas); HTA(hipertensión arterial); DM2(diabetes mellitus tipo 2); CsA(ciclosporina A); FK506(tacrolimus); MMF(micofenolato mofetil); TMP/SMX(trimetoprim sulfametoxazol).

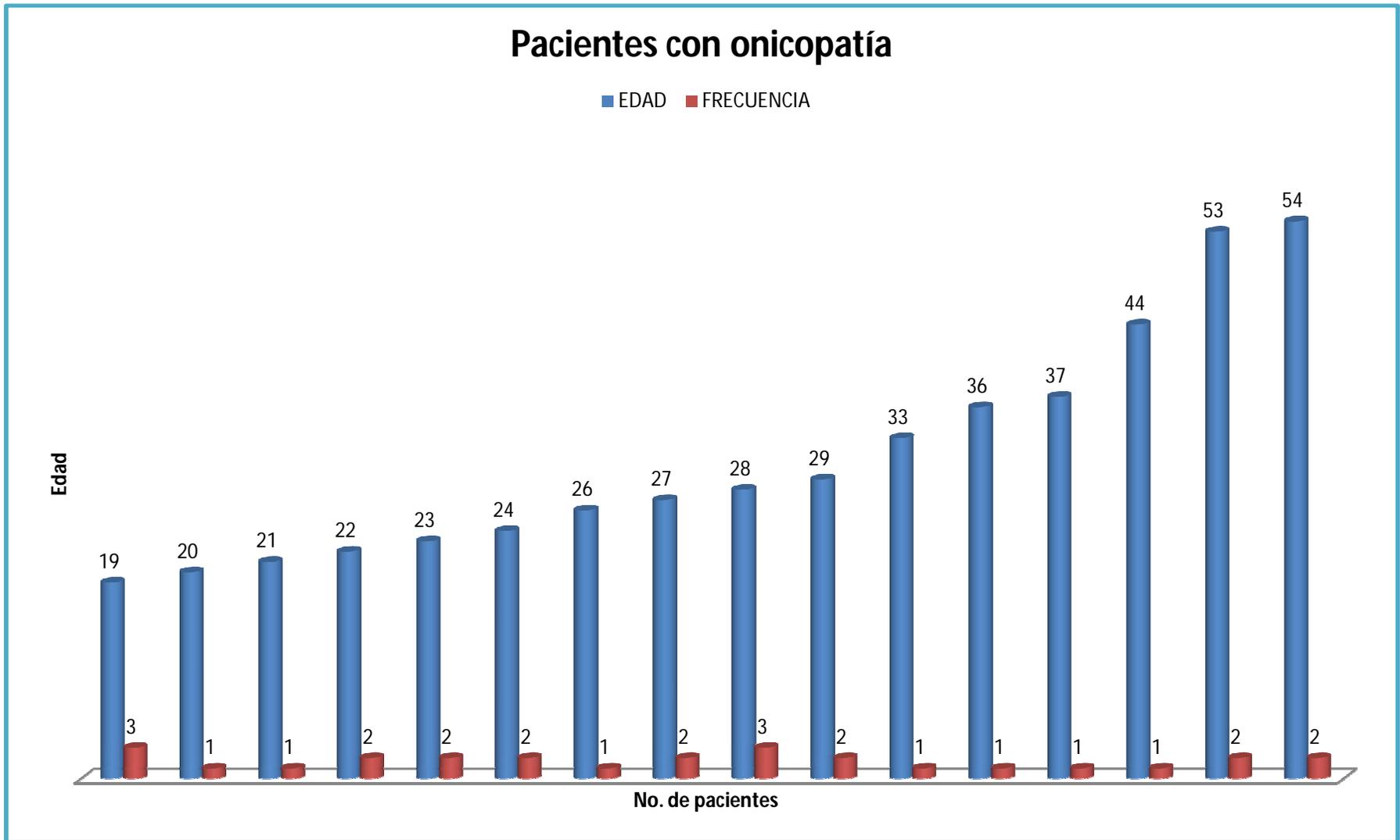


Gráfico 4. Edad y frecuencia de los pacientes con alguna onicopatía.

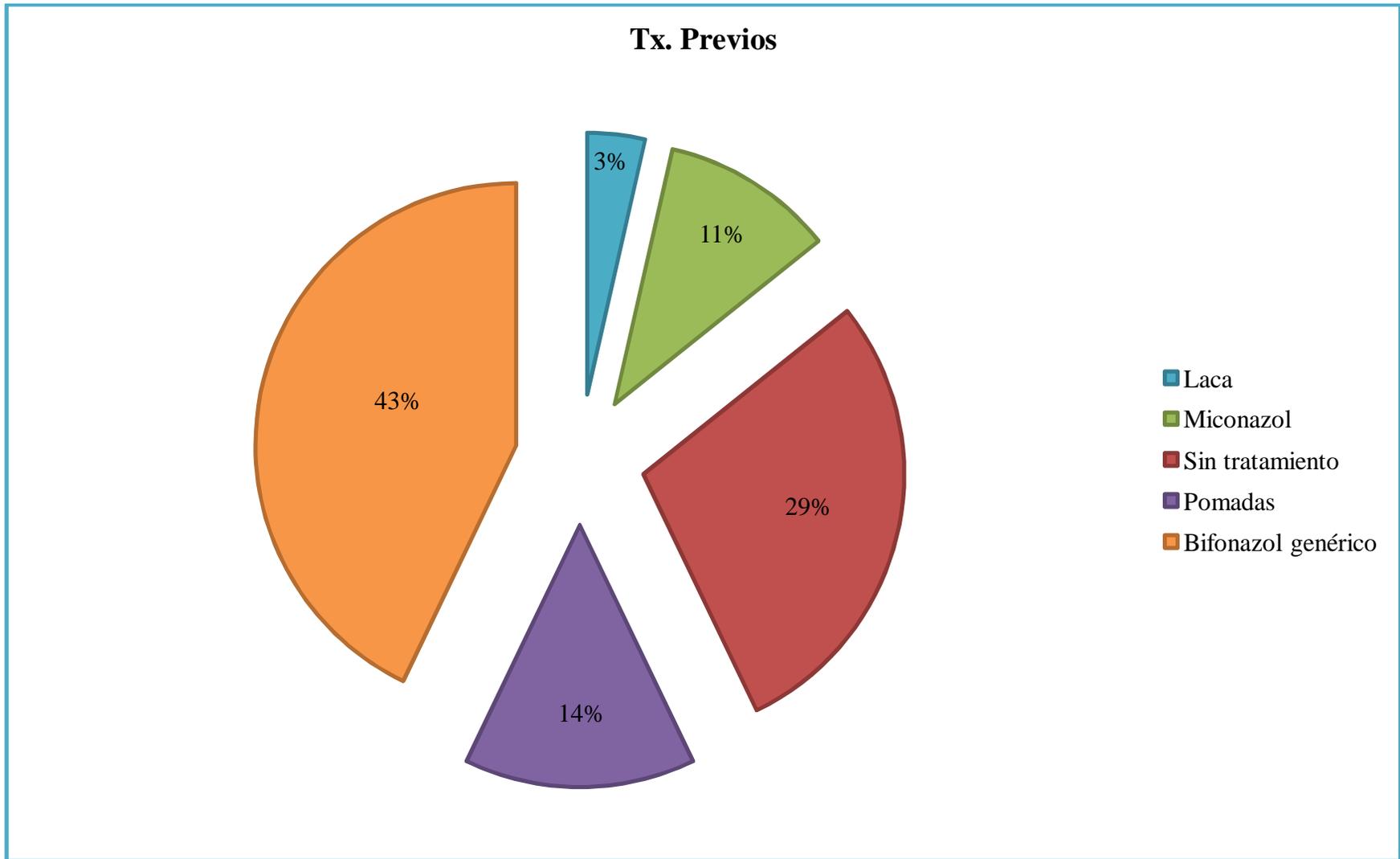


Gráfico 5. Tratamientos antimicóticos previos a la revisión.

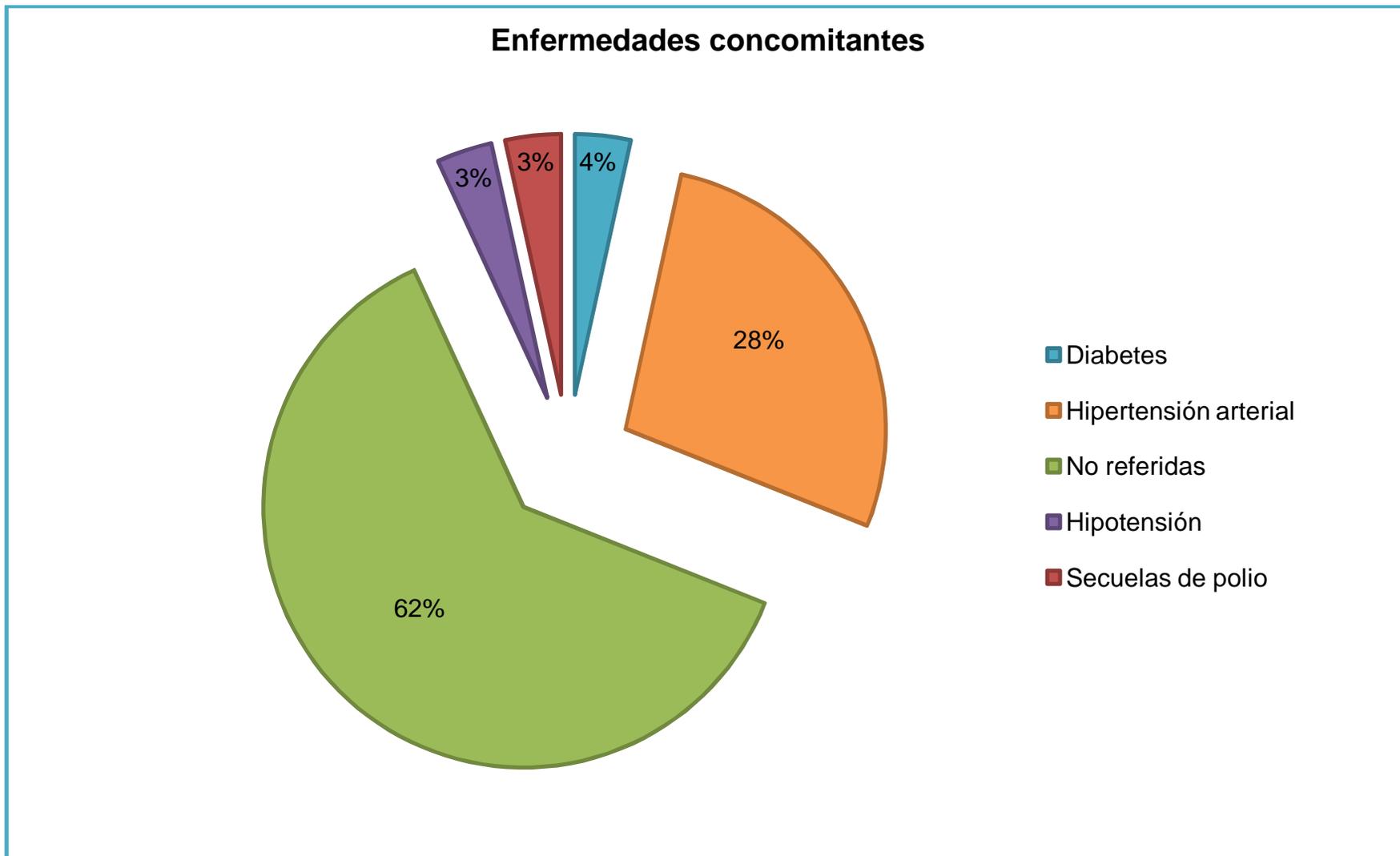


Gráfico 6. Enfermedades concomitantes al trasplante renal en los pacientes que presentaron alguna onicopatía.

Tabla 5. Datos obtenidos de los pacientes con onicopatía.

No. Paciente	Nombre	Muestra	Variedad	Ex. Directo	Cultivos	Evolución
1	CBM	PD (1,3), PI (1)	OD/OBS	Filamentos y artroconidios	Negativos	4 años
2	MSMA	PI (1,3)	Distal/proximal	Filamentos	<i>T.rubrum</i>	2 meses
3	SGS	PI(1)	OBS	Filamentos y pb. Levaduras	Negativos	2 años
4	CB	PI(1)	Distal	Filamentos	Negativos	1 año
5	LIH	PD(1), PI(1)	Distal	Negativo	<i>C. parapsilosis</i>	2 años
6	MFL	PI (1)	Lateral	Negativo	Negativos	7 años
7	BME	PD (1)	Distal	Negativo	Negativos	7 años
8	STL	PD (1)	Distal	Negativo	Negativos	—
9	OLL	PD(1,2); PI(1,2)	Distal con paroniquia	Negativo	Negativos	3 meses
10	LAA	PI(1)/PD(1)	Onicolisis /Distal	Filamentos y artroconidios	Negativos	8 meses
11	CCJA	Todas las uñas ambos pies	ODT y Onicolisis	Filamentos	Negativos	2 años
12	QHJL	PD(4)	ODT	Filamentos y artroconidios	Negativos	5 meses
13	HPE	PI(1)	Lateral y onicolisis	Filamentos	<i>T.rubrum</i>	2 años
14	RJA	MD(1)	ODT y Onicolisis en mano	Negativo	Negativo	3 semanas

15	ÁMJ	PI (1)	OSL	Filamentos	Negativo	6 meses
16	MCH	PD (1)	ODT	Filamentos	Negativo	1 mes
17	OJM	PD (1,2)	ODT/Lateral	Filamentos en pie	C. parapsilosis	6 meses
18	HHR	PD(1); PI(1)	Onicosis Lateral /ODT	Filamentos (PI) artrosporas (PD)	C. guilliermondii	6 meses
19	RZF	Todas las uñas ambos pies, MD (2)	ODT	Filamentos en pie	T.rubrum en pies y manos	pie 5 años/mano 3 años
20	BGA	PD (1,5); PI (1,5)	ODT	Filamentos	T.rubrum	1 año
21	DLE	PD (1), PI(1)	Distal	Filamentos	C. glabrata	6 meses
22	LSW	PI (4)	ODT	Filamentos y artroconidios	Negativo	6 meses
23	SLI	PD (2)	Distal	Negativo	Negativo	-----
24	AVE	PD (1,3)	ODT y Distal	Negativo	C. parapsilosis	6 años
25	SJJ	PD (1)	Lateral	Filamentos	T.rubrum	1.5 años
26	SVTS	PD (1)	Onicosis	Negativo	Negativo	1 mes
27	GE	PD (1)	Distal	Negativo	Negativo	1 año

Nota: OSD(Onicomicosis subungueal distal); OSL(Onicomicosis subungueal lateral); OSP(Onicomicosis subungueal proximal); OBS(Onicomicosis blanca superficial); ODT(Onicomicosis distrófica total); PD(pie derecho); PI(pie izquierdo); MD(mano derecha); MI(mano izquierda).

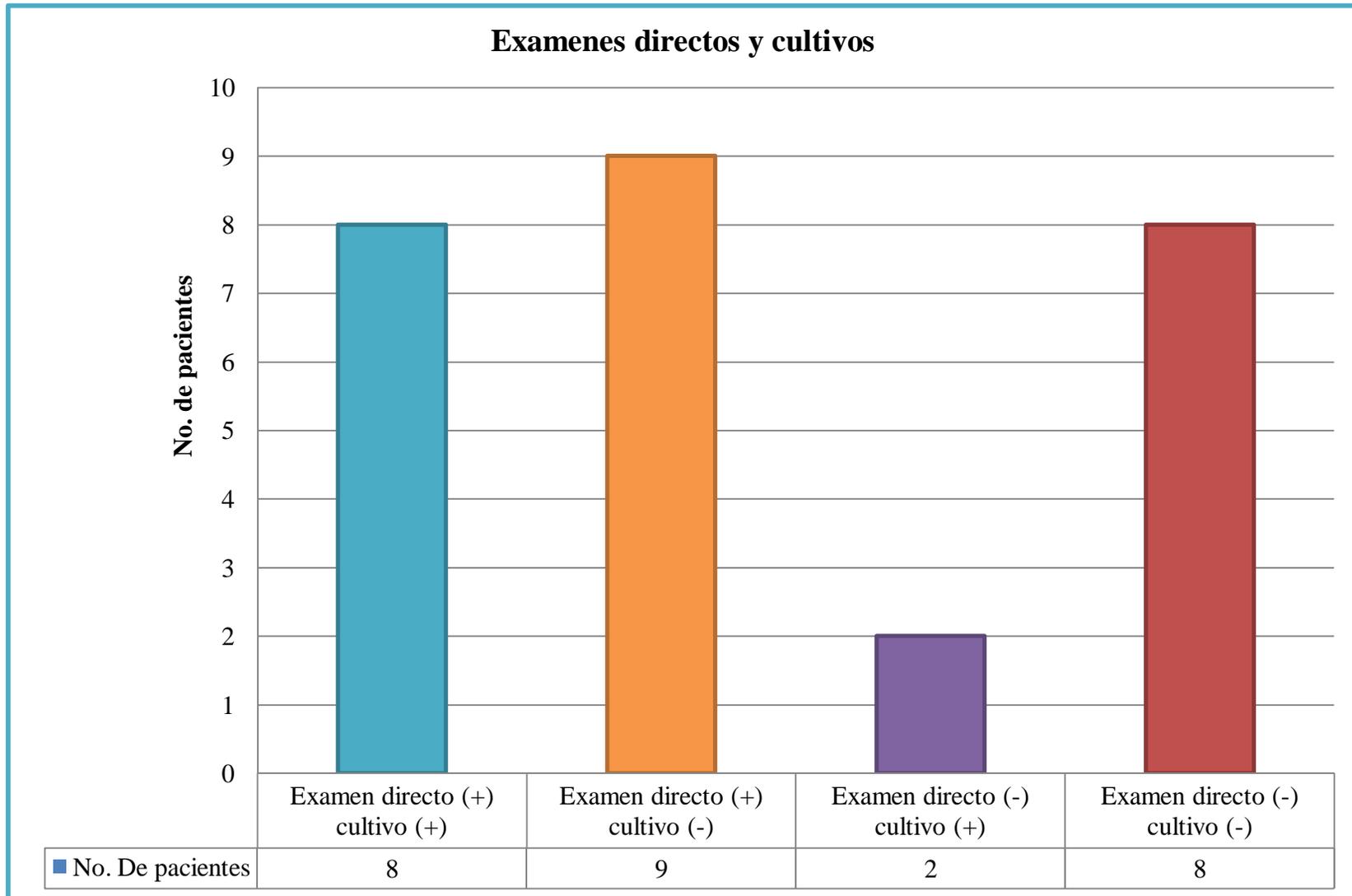
Tabla 6 . Manejo terapéutico con inmunosupresores de los pacientes de trasplante renal del estudio.

Medicamentos	No. de pacientes	Porcentaje
Prednisona	26	96.3
Micofenolato de mofetilo	24	88.88
Ciclosporina A	13	48.14
Tacrolimus	11	40.74
Sirolimus	3	11.11
Azatioprina	2	7.4

Tabla 7 . Manejo terapéutico de medicamentos no inmunosupresores de los pacientes de trasplante renal del estudio.

Medicamentos	No. de pacientes	Porcentaje
Trimetoprim sulfametoxazol	4	14.81
Aciclovir	3	11.11
Enalapril	3	11.11
Nifedipino	3	11.11
Omeprazol	3	11.11
Bezafibrato	2	7.4
Alopurinol	1	3.7
Furosemida	1	3.7
Losartán	1	3.7

Gráfico 7. Resultados de exámenes directos y cultivos de los pacientes con onicopatía.



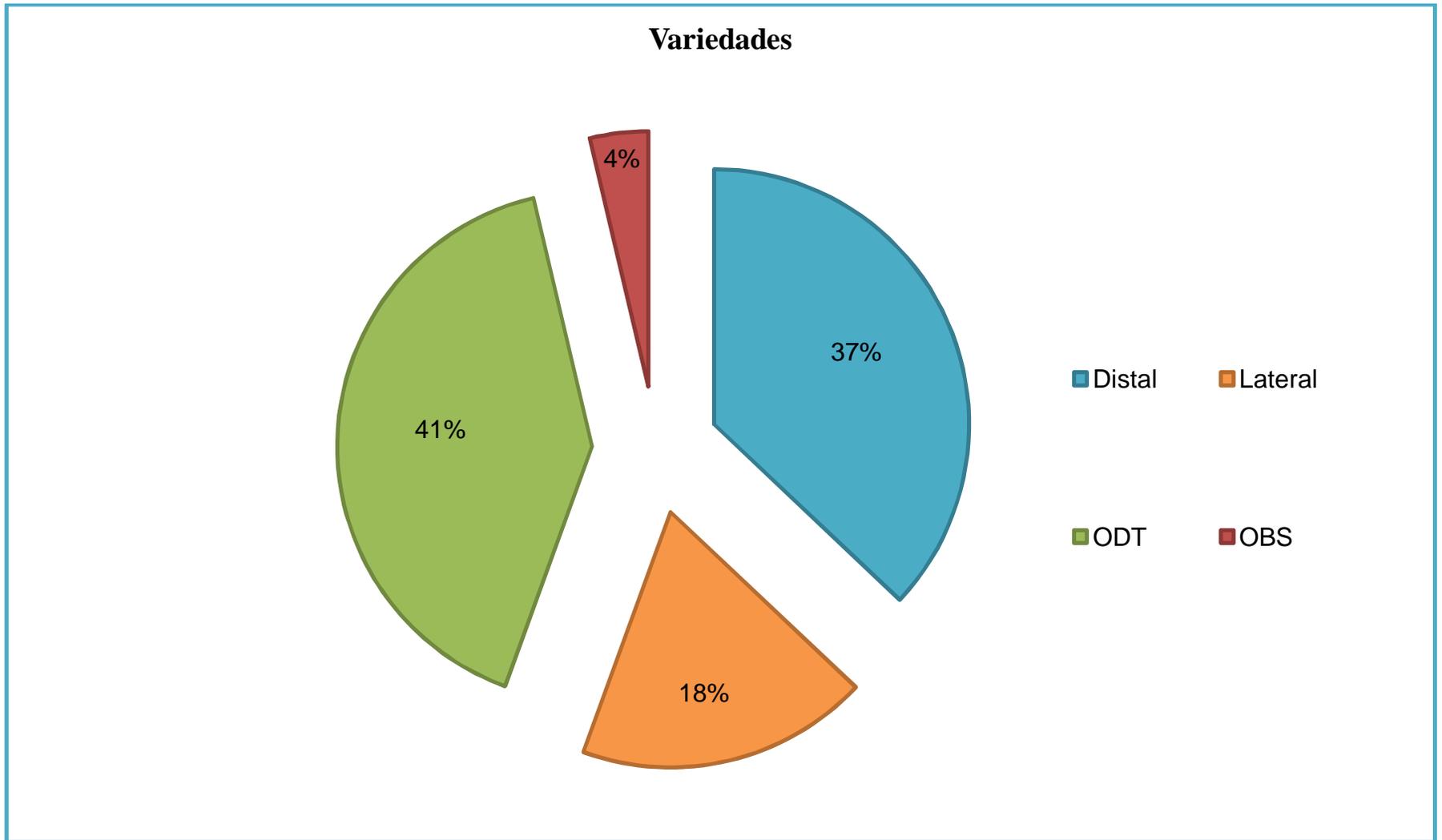


Gráfico 8. Variedades clínicas de onicomycosis en los pacientes con trasplante renal.

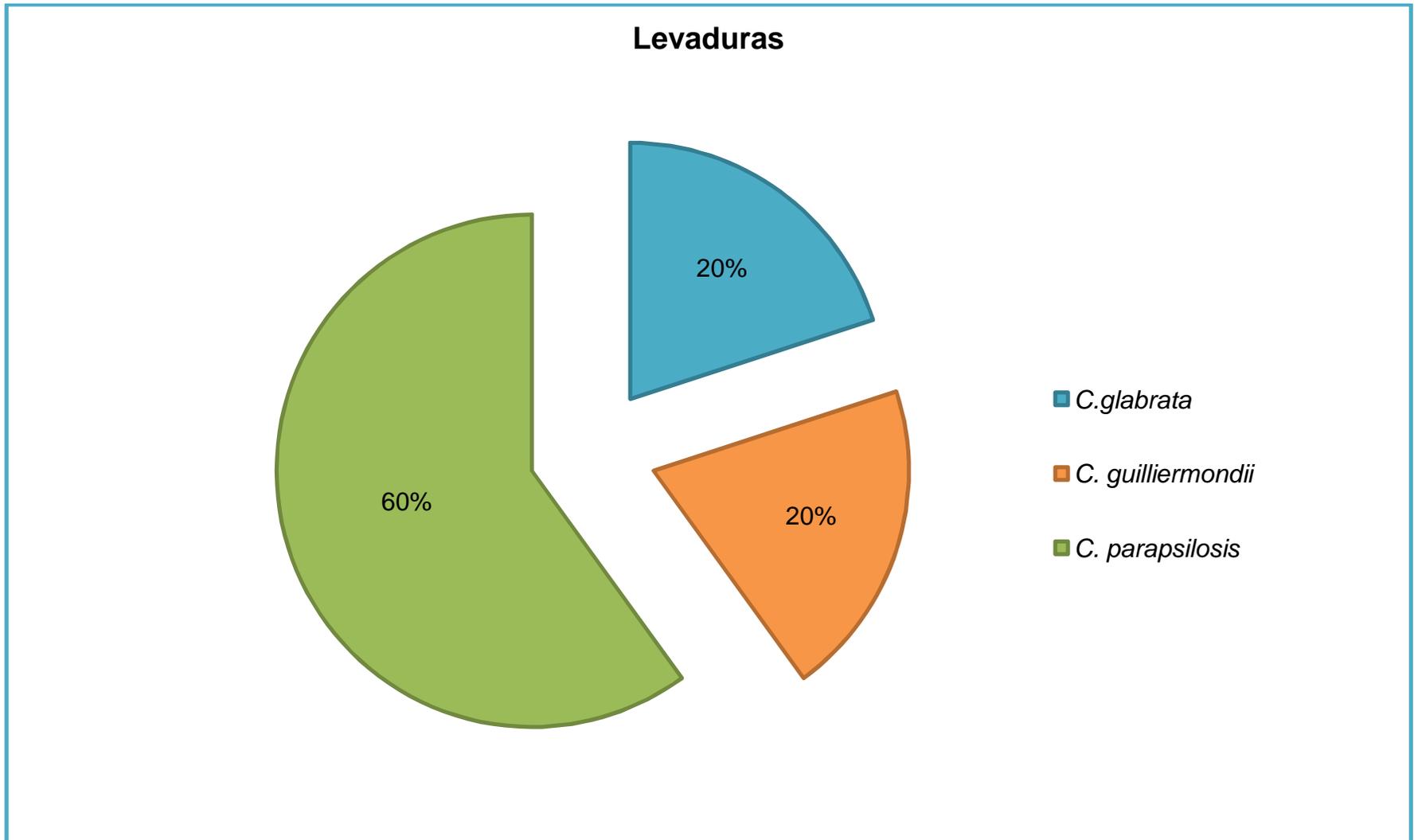


Gráfico 9. Levaduras encontradas en los cultivos de las muestras obtenidas de los pacientes con onicomicosis.

Tabla 8. Respuestas obtenidas de susceptibilidad y resistencia a los antimicóticos.

Nombre	Localización	Tipificación	Susceptibilidad (µg/mL)											
			5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
			2	32	2	8	0,5	8	0,5	4	0,5	4	8	64
LIH	PD (1)	<i>C. parapsilosis</i>	R	S	S	S	R	R	R	R	R	I	R	I
OJM	MD (2)/PD (1,2)	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S
AVE	PD (1,3)	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
HHR	PD (1)	<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	R	S	I	S	R	S	I	S
DLE	PI (1)	<i>C. glabrata</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S

Nota: PD (pie derecho); PI (pie izquierdo); MD (mano derecha); MI (mano izquierda). Los números en paréntesis indican el número de orjejo.

10.- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los pacientes receptores de trasplante renal deben ser sometidos a una terapia de inmunosupresión crónica para garantizar el éxito del trasplante y evitar un rechazo del cuerpo hacia el órgano injertado. Esta terapia inmunosupresora es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas, entre las cuales se encuentran las micóticas.

La onicomycosis es considerada como la primer causa de las onicopatías y constituye del 30-40% de las infecciones micóticas superficiales de la población general^{9,13,20,49} la frecuencia de esta infección micótica en los pacientes con trasplante renal del Hospital General de México analizados en nuestro estudio fue de 20.0%, sugiriendo que esta micosis no es muy frecuente con lo que respecta a los individuos inmunosuprimidos trasplantados; estos resultados pueden ser debido a que los pacientes con trasplante de riñón en este Hospital están sometidos a un seguimiento estricto, constantes revisiones y cuidados, ya que una infección tanto bacteriana como micótica, debido a que pueden desencadenar en una infección diseminada debido a la inmunosupresión que tienen este tipo de personas. Un caso reportado por Nir-Paz¹⁷, sugiere que un hombre que recibía terapia de inmunosupresión con prednisona y ciclosporina A desarrolló una infección diseminada por *T. rubrum* a causa de una onicomycosis.

Entre las enfermedades concomitantes encontradas en los receptores de riñón en el presente estudio, observamos hipertensión arterial y diabetes mellitus, éstas enfermedades están asociadas a la insuficiencia renal así como también al uso constante de la ciclosporina A^{3,4,6}. Al igual que estudios realizados por Rugeles²⁸ y Arenas⁹, la edad promedio de los pacientes fue de 30.5 ± 9.77 años. De acuerdo a algunos estudios⁵, el género y edad en los pacientes trasplantados de riñón, no se define como un factor para el desarrollo de onicomycosis, ya que en estos pacientes el factor de riesgo principal es la inmunosupresión.

Como se muestra en la Tabla 6, se observó que la mayoría de los pacientes con onicopatías utilizaban prednisona (96.3%), seguido del micofenolato mofetil (88.88%), ciclosporina A (48.14%), tacrolimus (40.74%). No se encontraron diferencias significativas en el uso de inmunosupresores como la ciclosporina A y tacrolimus; por lo que podemos suponer que el uso crónico de la prednisona y el micofenolato mofetil son los que predisponen a los pacientes con trasplante renal a la adquisición de onicomycosis. Estos resultados son similares a los reportados por Lima y colaboradores¹⁰ en una población de 53 trasplantados renales donde la prednisona fue el inmunosupresor más utilizado por estos pacientes en un 83% de los casos seguido del micofenolato mofetil (58.5%), ciclosporina A (50.9%) y tacrolimus (24.5%).

Algunos autores refieren que la principal variedad de onicomycosis en los pacientes con trasplante renal es la OSD, seguida de la ODT⁵; nuestros resultados presentados en el gráfico 8, muestran que la variedad que más encontramos en este tipo de pacientes fue la ODT en el 41% de la población y la OSD es la segunda variedad en frecuencia (37%), estos resultados podrían deberse a que la terapia de inmunosupresión que tienen estos individuos es crónica y que si bien la onicomycosis pudo haber iniciado desde el borde libre de la uña, debido a la gravedad de la inmunosupresión, los agentes etiológicos desarrollaron y crecieron con mayor rapidez, encontrando la patología al momento de nuestro análisis en un estado avanzado. Esto también se puede corroborar con las imágenes observadas al microscopio de los exámenes directos, ya que se aprecian múltiples filamentos con arthroconidios, lo cual indica que el hongo no se encuentra en un ambiente de competencia permitiendo un crecimiento exacerbado. (Tabla 5 y Fotografía 3)

Muchos estudios reportan al género *Candida* en especial la especie *albicans* como el agente etiológico aislado con mayor frecuencia en las onicomycosis en los pacientes trasplantados de riñón.^{13, 14, 15, 16}

Weglowska¹³ refiere que existen mecanismos enzimáticos en las levaduras causantes de onicomycosis en los pacientes con trasplante renal que son activados en este tipo de pacientes en comparación con la población normal con

onicomicosis, por lo que se sugiere que esta actividad enzimática extra sea la responsable de la alta incidencia de onicomicosis por levaduras en los pacientes con trasplante renal.

Un estudio realizado en un hospital de la Ciudad de México con una población de 94 pacientes con trasplante renal⁹ se encontró que la infección fúngica más común fue la onicomicosis en pie con un 70.5% y se observaron 2 casos con onicomicosis en manos, en los cultivos el agente etiológico que se aisló con mayor frecuencia fue *C. albicans* (3 cultivos de 33) los restantes fueron negativos, los resultados de este estudio revelan que aunque las levaduras fueron los agentes etiológicos encontrados, la negatividad de los cultivos podría indicar que los dermatofitos fueran los agentes causales principales de esta micosis. Con estos antecedentes, podemos decir que nuestros resultados no coinciden con lo reportado en la literatura, ya que como se observa en la Tabla 5, nosotros aislamos a *T. rubrum* en mayor proporción que las levaduras del género *Candida*, ya que entre las levaduras encontramos 3 *C. parapsilosis*, 1 *C. glabrata* y 1 caso ocasionado por *C. guilliermondii*. Estos hallazgos podrían deberse a que algunas de las especies del género *Candida* son microbiota habitual de la piel y éstas pueden ser sólo saprófitos colonizando alrededor de la uña ya infectada.⁴⁹

En los pacientes inmunosuprimidos es importante conocer las comorbilidades a la inmunosupresión que elevan el riesgo de contraer onicomicosis por hongos oportunistas (diabetes mellitus o trastornos circulatorios); en un estudio se muestra que la onicomicosis candidósica está relacionada en un 96.7% con la diabetes mellitus tipo 2. Se observa que las asociaciones más importantes con la diabetes mellitus son traumatismos y trastornos circulatorios.³¹ En otro estudio realizado en México a 12,637 personas con onicomicosis se observó que las enfermedades asociadas a esta parasitación son la diabetes mellitus (22%) y la hipertensión arterial (21%)⁶⁴. El conjunto de dos o más factores con la inmunosupresión expone en un grado mayor al paciente a padecer onicomicosis candidósica.³¹

Las especies no-*albicans* se encuentran generalmente en los tratamientos con corticoesteroides, afecciones previas a la uña; debido a que estas no contienen queratinasas como *C. albicans*.³¹

Como se puede ver en la Gráfica 9, se aisló a *C. parapsilosis* como la principal levadura causante de onicomiosis en los pacientes con trasplante renal analizados, no aislamos ninguna *C. albicans* lo cual se puede atribuir a la incidencia incrementada de *C. parapsilosis* como lo reportan Trofa³⁹, Eksi⁵² y Prysycz⁶⁶, donde nos dicen que esta levadura es de las más encontradas en el espacio subungueal de las manos y está siendo considerada como un patógeno emergente. Así como también en un estudio realizado por Manzano-Gayosso y colaboradores, donde la especie de *Candida* causal de onicomiosis más frecuente fue *parapsilosis*.⁵⁰

El espectro de candidemia ha cambiado con la emergente aparición de *C. parapsilosis* como lo indican Trofa³⁹ y Cantón⁵¹, esta levadura es la segunda en frecuencia de las especies de *Candida* encontrada en los hemocultivos; esto es importante para nuestro estudio, ya que se aisló a *C. parapsilosis* como la levadura más frecuente causal de OPTR, estas micosis si no son tratadas a tiempo, podrían dar como resultado una candidemia, derivando en la muerte para el paciente. Debido a esto es importante conocer el espectro de susceptibilidad que tienen las levaduras para poder dar un tratamiento efectivo a dosis adecuadas, debido al gran manejo terapéutico que llevan estos individuos como se observa en la Tabla 1.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Tabla 8, la mayor parte de las cepas de *Candida* spp, fueron sensibles a 5-fluorocitocina (5FC) aunque, una cepa de *C. parapsilosis* fue resistente a este antimicótico a dosis bajas, este dato tiene poca importancia debido a que este fármaco no existe en el mercado mexicano; esta misma levadura proveniente del paciente LIH, fue resistente al miconazol y al ketoconazol a dosis bajas y altas, y al itraconazol y fluconazol en dosis bajas, por lo que podemos suponer que esta levadura multi-resistente tiene una resistencia intrínseca a la 5FC, debido a que esta fluoropirimidina no se encuentra disponible

en México; la resistencia que tiene esta cepa a los azoles posiblemente sea debido al mal uso de estos antifúngicos como lo refieren García-Martos⁴⁸, Manzano-Gayosso⁵⁰ y Gutiérrez-Martínez⁴³.

Todas las cepas de *Candida* spp fueron sensibles a la anfotericina B como se esperaba debido a que este fármaco solo es empleado en las infecciones sistémicas y profundas, y no utilizado en ninguno de nuestros pacientes.

Todas las cepas de *C. parapsilosis* fueron resistentes al miconazol en dosis bajas, debido tal vez a que los pacientes como se observa en el Gráfico 5, utilizaron con mayor frecuencia bifonazol y miconazol, entre las pomadas se puede incluir a este último antimicótico, ya que la presentación farmacéutica sólo está disponible en presentación tópica; el hallazgo de que las cepas de *Candida* se encuentren resistentes a estos medicamentos pudiera ser también por el uso de las pomadas, debido a que los pacientes con trasplante renal pudieran tener asociado tiña de los pies, con lo cual adquirió resistencia y fue aislada por nosotros como agente etiológico de onicomicosis.

Otros estudios han reportado una resistencia semejante a los azoles en particular al miconazol en dosis bajas por parte de levaduras del género *Candida* causales de diversas patologías.⁴³

La susceptibilidad de la cepa de *C. glabrata* al fluconazol nos habla tal vez de la resistencia adquirida de esta levadura al antimicótico y que no es intrínseca como lo es en el caso de *C. krusei*.²⁰

Otro hallazgo interesante de nuestro trabajo fue la presencia de *C. guilliermondii* como causante de distrofia ungueal, ya que esta levadura está asociada a personal médico, casualmente nuestra cepa se aisló de un paciente con trasplante renal dedicado a la medicina. Esta detección es importante ya que al igual que *C. parapsilosis* también puede provocar endocarditis.³⁹

Según Eguino y colaboradores⁸, las infecciones micóticas oportunistas aparecen entre el segundo y sexto mes después del trasplante y no en el primer mes postoperatorio debido a que el factor más importante es la duración de la inmunosupresión, por lo que al transcurrir el tiempo la inmunidad celular baja considerablemente; considerando estos argumentos se propone que el estudio se realice a los receptores antes y después del trasplante, lo cual podría ampliar el panorama ya existente acerca de la onicomycosis en este tipo de pacientes y así poder deducir si realmente las especies del género *Candida* son los verdaderos agentes etiológicos de esta parasitación o considerarlas como agentes secundarios, ya que en este estudio se obtuvo en el examen directo una positividad elevada con hifas tabicadas hialinas y no se observaron estructuras sugerentes de blastoconidios.

Existen reportes en los que se han encontrado a hongos mohos (no-dermatofitos) como la causa principal de la onicomycosis en los pacientes inmunosuprimidos²⁸, en este estudio no se identificó este tipo de agentes, ya que la muestra se tomó solo una vez y los hongos no-dermatofitos se consideraron como contaminantes. Otro factor a considerar es que en México la incidencia de onicomycosis a causa de hongos mohos no-dermatofitos es baja; se han encontrado reportes por Bonifaz y colaboradores⁶⁸ en los que se refiere una prevalencia de esta micosis causada por hongos mohos no-dermatofitos de 1.49% (78 casos de un total de 5,221 pacientes) en un periodo de 14 años, los principales agentes etiológicos encontrados en orden decreciente fueron *S. brevicaulis*, *Aspergillus sp* y *Fusarium sp*. Arenas⁶⁹ ha reportado también una incidencia de 4% en un periodo más corto.

Los resultados anteriores contrastan con lo reportado en otras partes como por ejemplo en Colombia donde las prevalencias varían entre un 12-21%. Morales-Cardona y su equipo⁴¹ realizaron un estudio en Bogotá donde *Neoscytalidium dimidiatum* fué el principal agente etiológico encontrado en un 52% de pacientes con onicomycosis, seguido de *Fusarium sp*. En otro reporte⁷⁰ se observó que el 87.8% de las onicomycosis fueron causadas por *Fusarium sp* siendo *F. solani* el principal causante de esta micosis en un 64.9% de frecuencia. Estos estudios

concuerdan con un estudio realizado en Cali, Colombia⁷² que muestra una frecuencia de 14% para los hongos mohos no-dermatofitos siendo *Fusarium* spp y *Neoscytalidium dimidiatum* los más comunes. Lo más importante de éstos son los aislamientos de *Fusarium*, que puede ser un hongo oportunista que dé infecciones sistémicas.

Pensamos que debido a los antecedentes en los estudios es importante tomar muestras consecutivas para así poder saber si los agentes considerados como contaminantes son o no los agentes etiológicos de la onicomiosis, ya que la prevalencia de los hongos mohos (no-dermatofitos) como agentes etiológicos de la onicomiosis varía dependiendo de la región geográfica y los criterios utilizados al momento del diagnóstico.

El examen directo con KOH y los cultivos fúngicos en ADS son considerados como estándares clínicos, su precisión varía del 50-70%. La positividad del estudio micológico en este trabajo fue de 63% al examen directo y un 40.7% para los cultivos; estudios reportan una sensibilidad de 70.5% para KOH y de 61.5% para los cultivos.⁹

Con estos hallazgos podemos decir que nuestras observaciones al examen directo se encuentran entre la media y los resultados de los cultivos por debajo de lo estipulado en algunos reportes, en ocasiones los falsos negativos de los cultivos son asociados a que la muestra tomada no contiene los organismos fúngicos viables, o por inhibición competitiva que existe entre las bacterias y los elementos micóticos existentes en la muestra, cabe recordar que los dermatofitos son de lento crecimiento.

En la Tabla 5 podemos observar que los primeros ortejos de ambos pies fueron los más afectados, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura tanto para las personas con terapia de inmunosupresión, como para el resto de la población.^{20, 21, 26, 40}

Autores reportan que el predominio en estos ortejos tiene diversos factores desencadenantes como traumatismos repetidos en el ortejo al caminar, uso de

calzado inadecuado, mala circulación y factores estructurales que dan lugar a presión entre el primer y segundo ortejo.^{20, 73}

En el caso de los tratamientos para la onicomycosis se debe tener precaución con los antimicóticos orales sobre todo con el itraconazol y el fluconazol, ya que existen medicamentos contraindicados con el uso de estos antifúngicos, excepto con la terbinafina, pero si se reportan interacciones importantes con estos tres antifúngicos; entre los medicamentos que nos generan interés se encuentran la ciclosporina, nifedipino y felodipino, ya que pueden causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos tomados por los pacientes con trasplante renal debido a la terapia de inmunosupresión y por la hipertensión arterial que presentan.⁶⁰

11.- CONCLUSIONES

- En el presente estudio se encontró una prevalencia de 20.0% de OPTR, sugiriendo que la onicomycosis no tiene una alta incidencia en estos pacientes.
- La variedad clínica más frecuente en los pacientes con trasplante renal fue la ODT seguida de la OSD.
- El agente etiológico de OPTR aislado con mayor frecuencia fue *T. rubrum*, seguido de levaduras del género *Candida*.
- Entre las levaduras aisladas no se encontró ninguna *Candida* de la especie *albicans*; la más frecuente fue *C. parapsilosis* poniendo en evidencia su importancia como patógeno emergente.
- No se encontró ningún hongo micelial no-dermatofito
- La susceptibilidad de las levaduras encontradas no muestran diferencias evidentes entre los trasplantados renales y el resto de la población.
- Realizar el estudio micológico cuando se sospecha de onicomycosis es de suma importancia, ya que permite confirmar el diagnóstico de micosis y optimizar la elección de tratamiento en función del agente causal.
- Es importante que el paciente trasplantado tenga un seguimiento dermatológico y conciencia acerca del cuidado de su piel y anexos, ya que un reporte oportuno de cualquier afección puede reducir considerablemente la morbilidad y mortalidad de estas personas, mejorando su calidad de vida.

12.- ANEXOS

MATERIAL

- Portaobjetos.
- Cubreobjetos.
- Asa micológica.
- Asa bacteriológica.
- Aguja de disección.
- Curetas.
- Bisturí.
- Algodón absorbente.
- Mechero Bunsen.
- Probetas de 100 y 500 mL.
- Tubos de ensaye 12*75.
- Tubos de ensaye 16*150
- Cinta Scotch.
- Pinzas.
- Alcohol.
- Gradillas metálicas para 40 tubos.
- Matraces Erlenmeyer de 500 y 1000 mL.

EQUIPO

- Autoclave.
- Estufa.
- Balanza granataria.
- Incubadora de 29°C
- Microscopio óptico.
- Refrigerador.

REACTIVOS

- KOH 20%
- Azul de lactofenol.
- Tween 80
- Agua estéril.
- Estándar McFarland 1.0
- Estándar McFarland 1.5
- Suero humano.
- Cepas ATCC
 - *C. albicans* 66027
 - *C. dubliniensis* CD36
 - *C. glabrata* 66032
 - *C. parapsilosis* 2019
 - *C. guilliermondii* 62060
 - *C. krusei* 66028
 - *C. tropicalis* 66029

MEDIOS DE CULTIVO

- Agar Sabouraud.
- Agar Sabouraud más antibióticos.
- Agar Papa-Zanahoria.
- Agar CornMeal más Tween 80 (1%)
- CHROM-agarCandida®

TEST

- FUNGITEST®
- AUXACOLOR 2®

MEDIOS DE CULTIVO

AGAR HARINA DE MAÍZ

- **Principio:**

Base para el cultivo de hongos. Con la adición del polisorbato 80, es utilizado principalmente para examinar la producción de clamidosporas por *Candida albicans*.

TEST

AUXACOLOR® 2

- **Principio:**

Es un sistema de identificación basado en la asimilación de azúcares. El crecimiento de las levaduras se observa mediante el viraje de un indicador de pH.

El equipo de reactivos también incluye 3 pruebas enzimáticas entre los que se encuentra un test de detección de la actividad fenoloxidásica de *Cryptococcus neoformans*.

FUNGITEST®

- **Principio:**

Se utiliza para estudiar el crecimiento de los hongos en presencia de 6 agentes antimicóticos a 2 diferentes concentraciones, en un medio tamponado RPMI 1640 modificado, en presencia de un indicador de oxidorreducción.

La verificación del crecimiento se basa en la reducción del indicador de color, que hace pasar el medio desde el color azul al rosa. Cuando el agente antimicótico inhibe el crecimiento, el medio permanece de color azul.

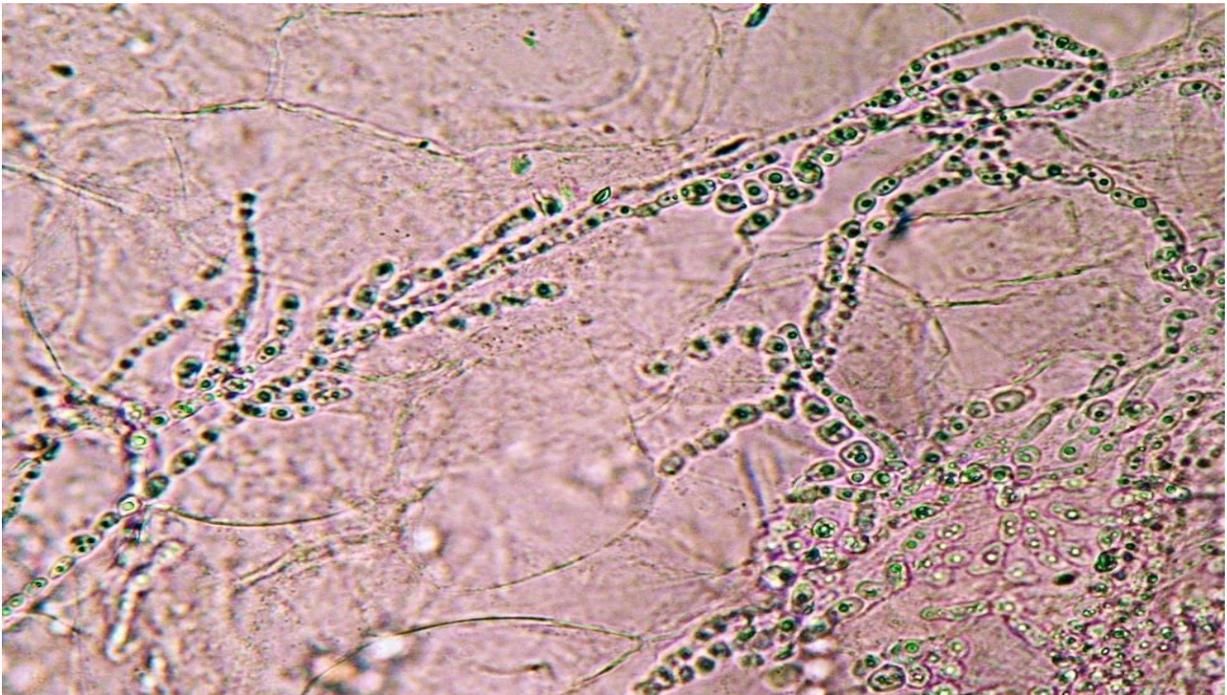
13.- FOTOGRAFÍAS



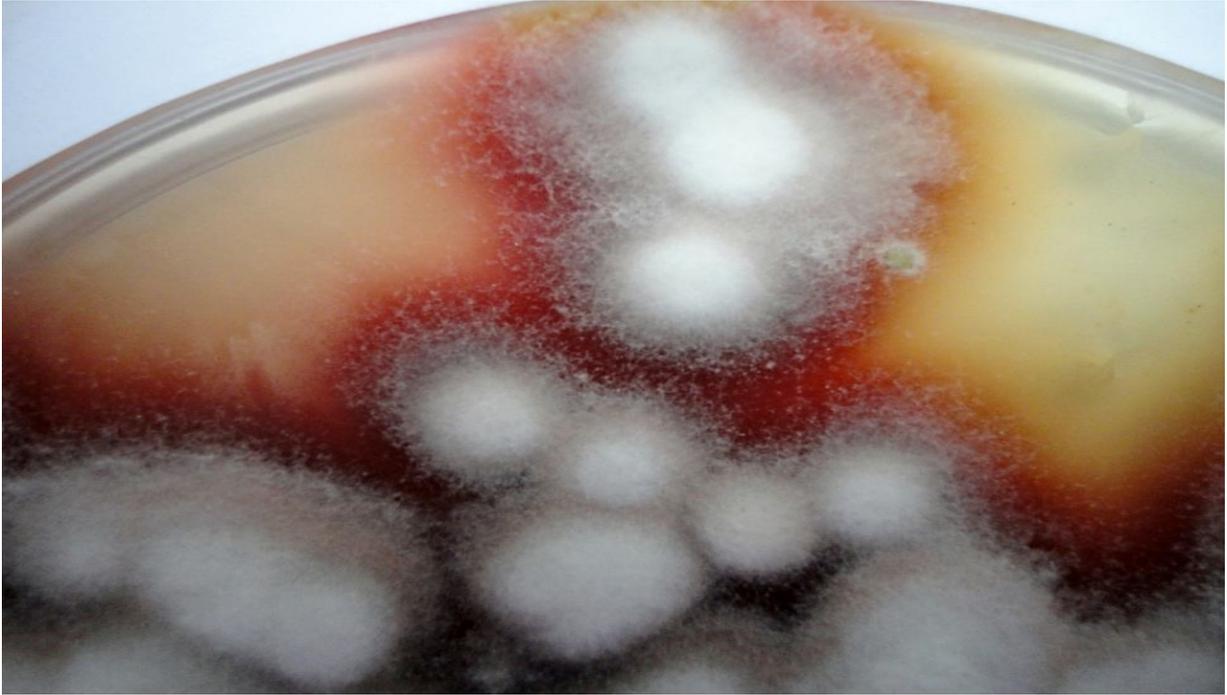
Fotografía No.1: Variedades clínicas de onicomicosis encontradas en los pacientes con trasplante renal. a)OSL, b)OBS y OSD, c)ODT, d)ODT en todas las uñas, d)OSD.



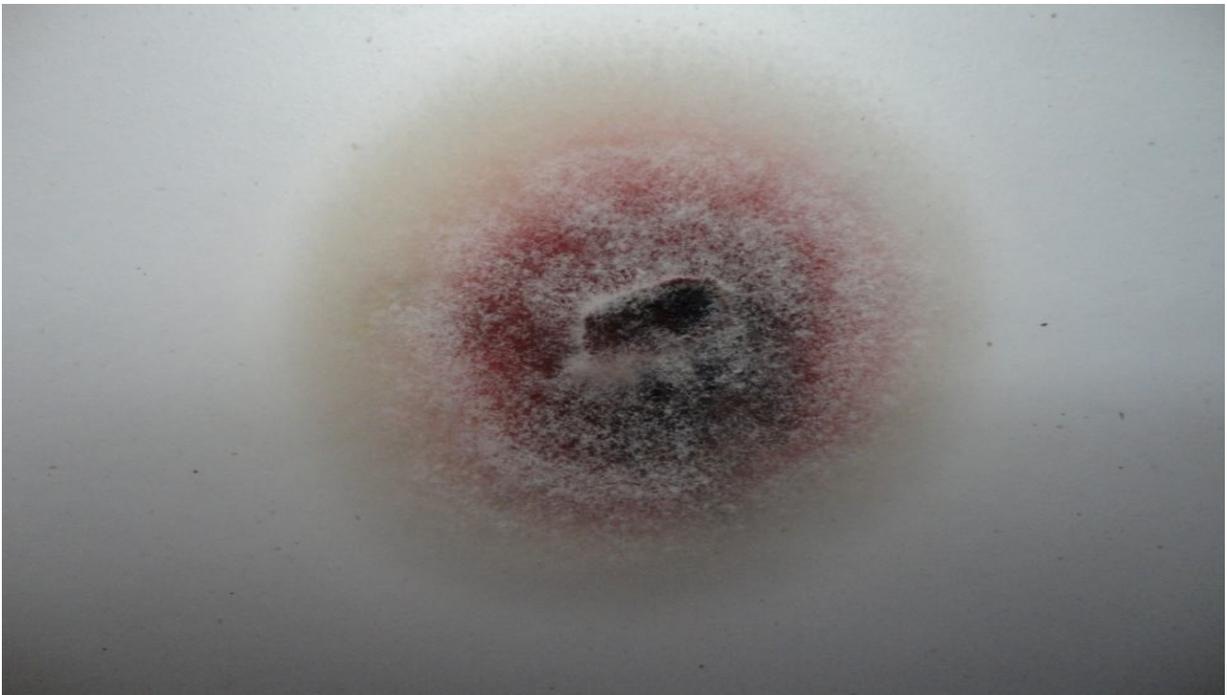
Fotografía No.2: Múltiples filamentos en el examen directo (40X)



Fotografía No.3: Múltiples filamentos con arthroconidios al examen directo (40X)



Fotografía No.4: Cultivo de *T. rubrum* en agar Papa-Zanahoria.



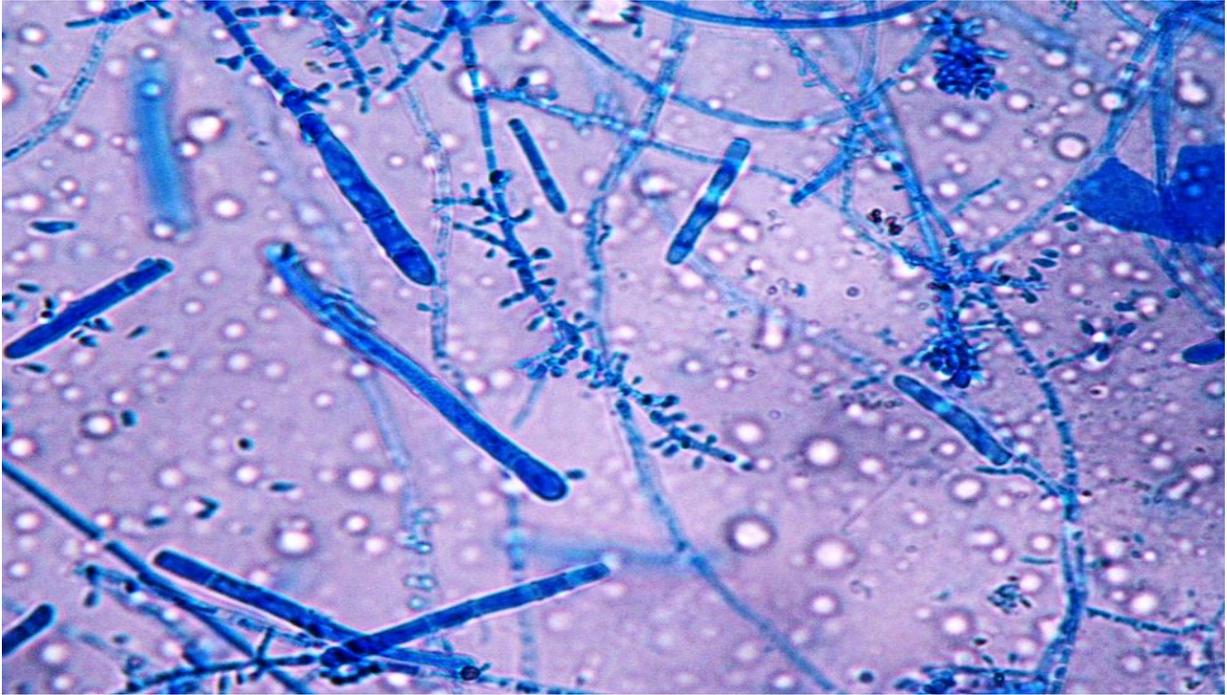
Fotografía No.5: Cultivo de *T. rubrum* en agar Papa-Zanahoria.



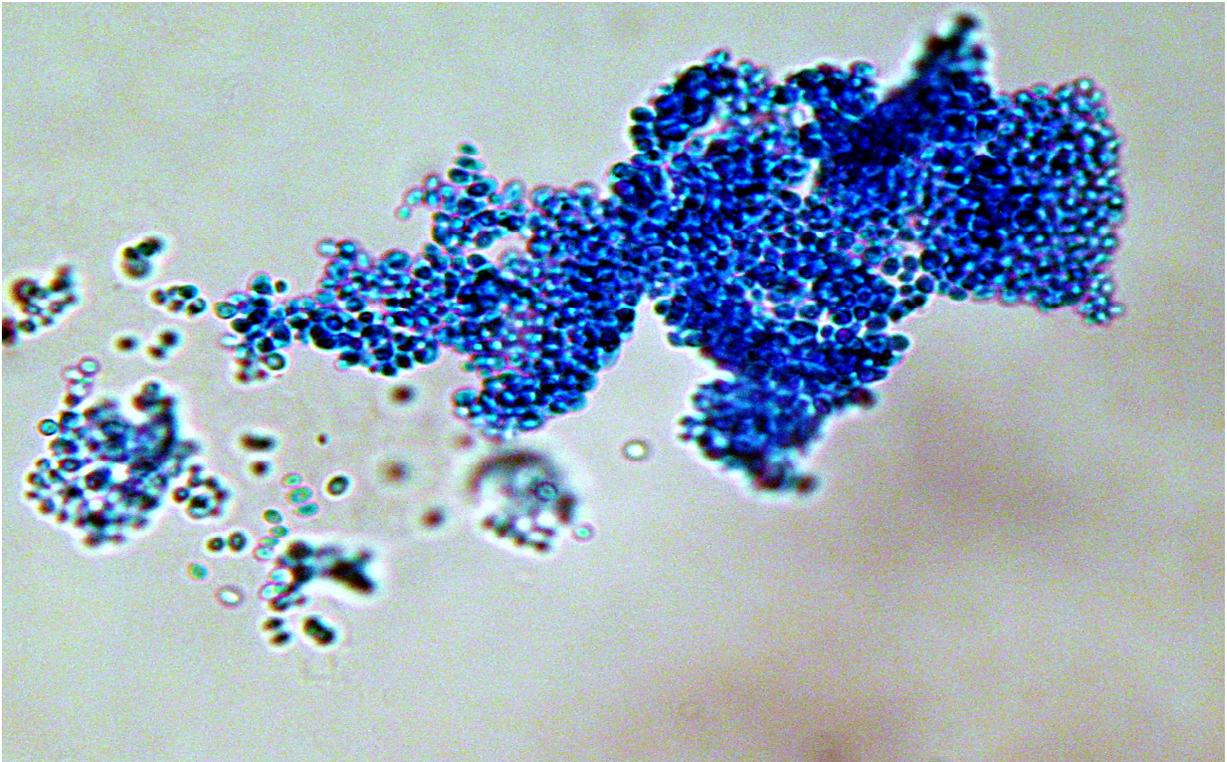
Fotografía No.6: Cultivo de *T. rubrum* en agar Sabouraud.



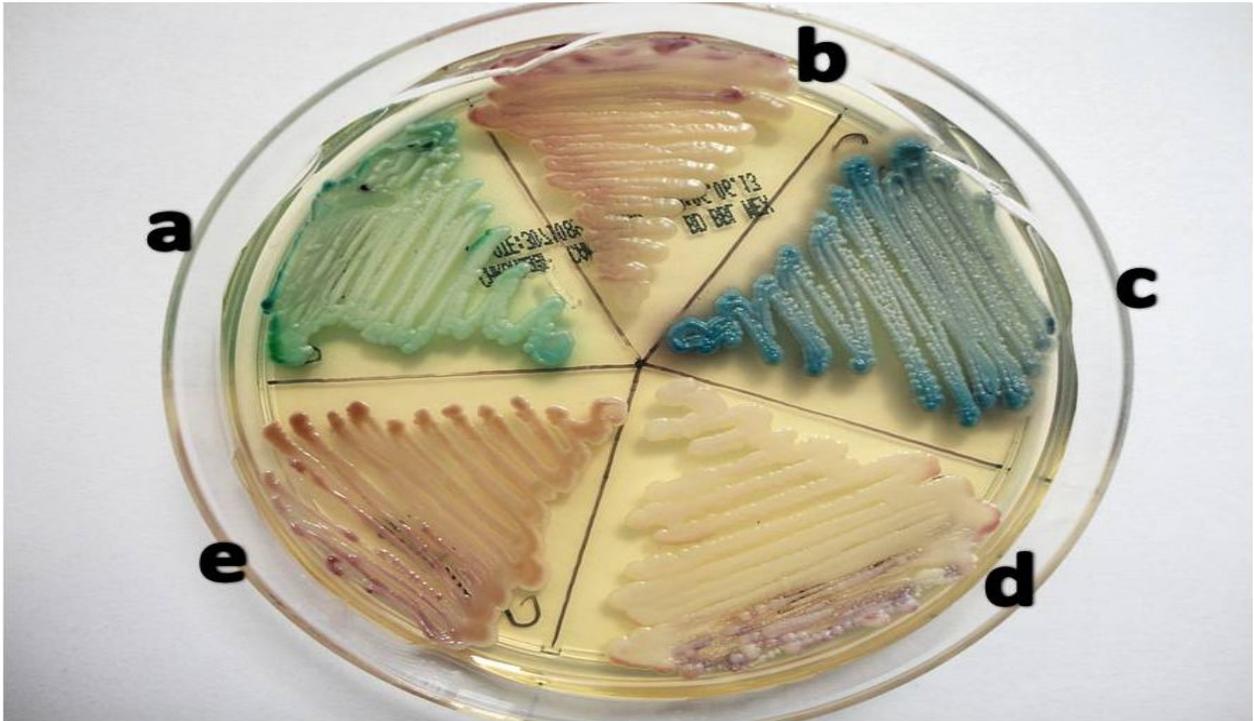
Fotografía No.7: Cultivo de *T. rubrum* en agar Sabouraud.



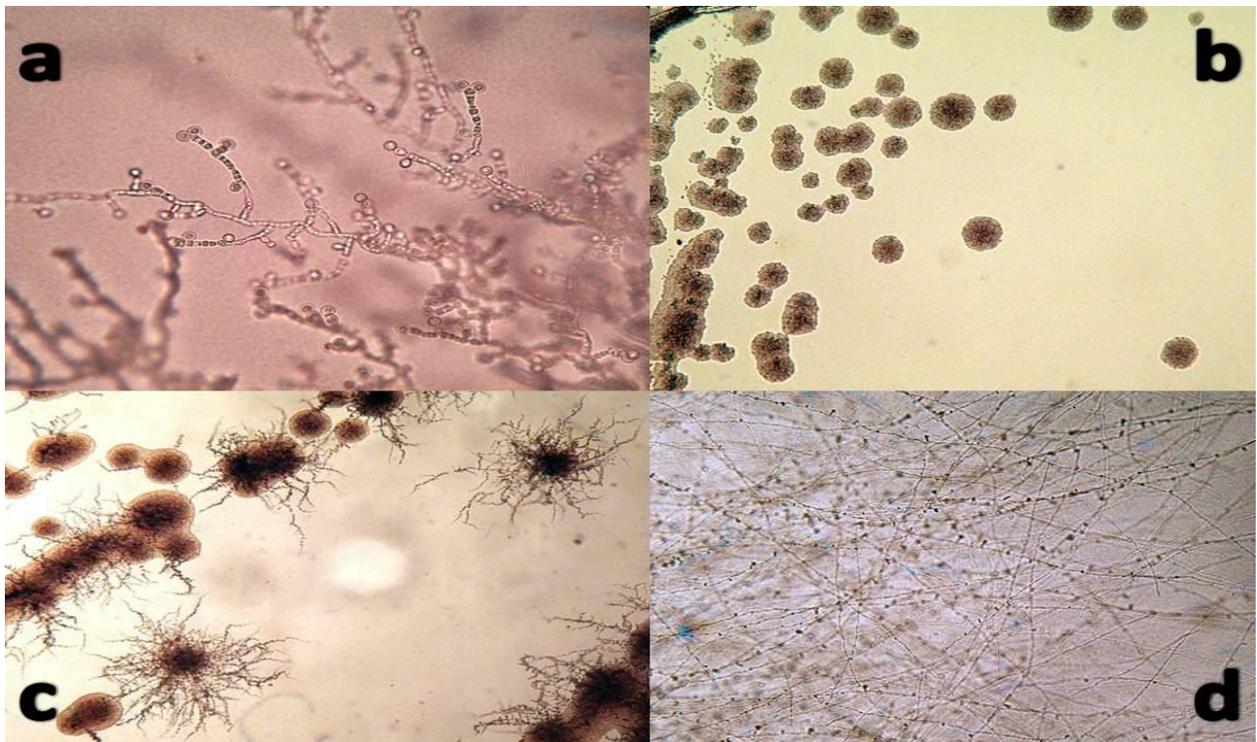
Fotografía No.8: Examen directo de *T. rubrum* en tinción con azul de lactofenol (40X).



Fotografía No.9: Examen directo de cultivo levaduriforme con tinción de azul de lactofenol (40X)



Fotografía No.10: CHROMAgar-Candida; a) *C. albicans*, b) *C. parapsilosis*, c) *C. tropicalis*, d) *C. krusei*, e) *C. glabrata*



Fotografía No.11: Morfología de las diferentes especies de *Candida* en agar Corn Meal. a) *C. albicans*, b) *C. glabrata*, c) *C. parapsilosis*, d) *C. tropicalis*.

14.- BIBLIOGRAFÍA

1. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. **Inmunología de Kuby**. 6ª edición; Edit. McGraw-Hill Interamericana; México, D.F.; 2007
2. Ruiz JC, Fernández G, Rodrigo E. **Aspectos especiales de manejo del paciente con insuficiencia renal. Tratamientos sustitutivos, tipos e indicaciones. Trasplante renal**. *Medicine* 2007;9:5087-5096
3. Tortora JG, Derrickson B. **Principios de anatomía y fisiología**. 13ª Ed. Editorial Médica Panamericana, Capítulo veintiséis; México 2013; 1065-1105
4. Tintinalli J. **Medicina de urgencias**. 6ª ed; Ed. Mc. Graw-Hill. Interamericana; Sección nueve; México DF, 2006. pp:689-753
5. Abdelaziz A, Mahmoud K, Elsayy E, Bakr M. **Nail changes in kidney transplant recipients**. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:274-277
6. Alberú J, Mancilla Urrea E. **Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales**. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57:213-224
7. Charkhchian M, Behesti A, Zangivand A, Sedighi A. **Nail disorder among patients on maintenance hemodialysis**. *Dermatologica Sinica* 2013;31:7-10
8. Eguino P, Izu R, Díaz JL. **Infecciones cutáneas oportunistas en pacientes con trasplante renal**. *Piel* 2002;17:114-22
9. Magaña MC, Hurtado VS, Fernández RF, Arenas R. **Prevalencia de micosis superficiales en pacientes con trasplante renal**. *DCMQ* 2013; 11:8-12
10. Lima AM, Rocha SP, Reis Filho EGM, et al. **Study of dermatoses in kidney transplant patients**. *An Bras Dermatol*. 2013;88:361-7
11. Sary Y, Seçkin D, TülinAyse, Akgün S, Haberal M. **Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: A case-control study**. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:197-202

12. Sentamil G, Kamalam A, Ajithados K, Janaki C, Thambian A. **Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients.** Mycoses 1999; 42:75-78
13. Weglowska J, Reich A, Walów B, Szepietowski J. **Enhanced enzymatic activity of yeast-like fungi responsible for onychomycosis in renal transplant recipients.** Int J Biomed Scie 2006; 29-33
14. Lobaina T, Zhurbenko R, Rodríguez C, Zaya Y, Rodríguez A. **Identificación de especies de *Candida* de importancia clínica con un método auxonograma modificado.** Rev Cubana Med Trop 2010;62:48-57
15. Mansfield BE, Oltean HN, Oliver BG, Hoot SJ, Leyde SE, et al. **Azole drugs are imported by facilitated diffusion in *Candida albicans* and other pathogenic fungi.** PLoS Pathog 2010;6 e10001126
16. Souza dos Santos A, de Araújo Soares R. ***Candida guilliermondii* isolated from HIV-infected human secrets a 50 kDa serine proteinase that cleaves a broad spectrum of proteinaceous substrates.** FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 43:13-20
17. Nir-Paz R, Elinav H, Pierard G, Walker D, et al. **Deep Infection by *Trichophyton rubrum* in an immunocompromised patient.** J Clin Microbiol, 2003;41:5298–5301
18. Gelotar P, Vachhani S, Patel B, Makwana N. **Prevalence of Fungi in Fingernail Onychomycosis.** JCDR 2013;7:250-252
19. Saúl A. **Lecciones de Dermatología.** México: Méndez Editores. 12ava Ed. 1991; 85-200
20. Ballesté R, Mousqués N, Gezuele E. **Onicomycosis. Revisión del tema.** Rev Med Uruguay 2003; 19: 93-106
21. Bonifaz A. **Micología médica básica.** 3ª. Edición, McGraw-Hill, México D.F., 2012.
22. Ferrari J. **Fungal toenail infections.** Clin Evid 2008;12:1715

23. Hay DM, Baran R, Roderick J. et al. **Onychomycosis: A proposed revision of the clinical Classification.** J Am Acad Dermatol 2011; 65:1219-27
24. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, et al. **Onicomycosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico.** Rev Iberoam Micol. 2012;29:157–163
25. De Magalhães K, Machado C, Fonsêca I, Carvalhaes J, Delgado O, Sette R. **Hongos filamentosos no dermatofitos: onicomycosis en cuatro pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.** Rev Iberoam Micol 2008;25:69-73
26. Gupta AK, Humke S. **The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients.** European Journal of Dermatology 2000;10:379-84
27. Jayatilake J, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. **Candidal onychomycosis: A mini review.** Mycopathologia 2009; 168:165–173
28. Rugeles MJ, Vásquez JL, Jaramillo E, Orozco B, et al. **Etiología y características clínicas de las onicomycosis en un grupo de pacientes inmunosuprimidos.** Infectio, 2001;5:7-13
29. Menezes T, Gillet L. **Virulence Factors of *Candida albicans* Isolates from the Oral Cavities of HIV-1-Positive Patients.** Current HIV Research 2013; 11:304-308
30. Souza A, Hartz S, Bittencourt C, et al. **Determination of germ tube, phospholipase, and proteinase production by bloodstream isolates of *Candida albicans*.** Rev Soc Bras Med Trop 2013; 46:340-342
31. Abad J, Bonifaz A, Ponce RM. **Onicomycosis por *Candida* asociada con diabetes mellitus.** Dermatología Rev Mex 2007; 51:135-41
32. Bourgeois G, Cafardi J, Sellheyer K, Andea A. **Disseminated *Fusarium* originating from toenail paronychia in a neutropenic patient.** Cutis 2010;85: 191-194
33. Dignani M, Anaissie E. **Human fusariosis.** Clin Microbiol Infect 2004;10:67–75

34. Morris-Jones R, Youngchim S, Hextall JM, Gomez BL, Morris-Jones SD, Hay RJ, Casadevall A, et al. ***Scytalidium dimidiatum* causing recalcitrant subcutaneous lesions produces melanin.** JCM 2004;42:3789-3794
35. Negroni R, Arechavala A, Bonvehí P. **Hongos miceliales no dermatofitos en onicodistrofias. Experiencia de un centro médico privado en Buenos Aires.** Dermatología Argentina 2008;14:118-123
36. Ramani R, Ramani A, Shivananda PG. ***Penicillium* species causing onychomycosis.** JPGM 1994;40:87-88
37. Álvarez MI, Caicedo LD. **Medically important fungi found in hallux nails of university students from Cali, Colombia.** Mycopathologia (2007) 163:321–325
38. Vega M, García M, Granados J, Arenas R. **Análisis del polimorfismo genético de los loci HLA-B y HLA-DR en pacientes con onicomiosis dermatofítica y familiares en primer grado.** Actas Dermosifiliogr 2012;103:59-62
39. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuck J. ***Candida parapsilosis*, an emergin fungal pathogen.** CMR 2008; 21:606-625
40. Gupta A, Bhowmik DM, Dogra PM, Mendonca S. ***Candida* Lung Abscesses in a Renal Transplant Recipient.** Saudi J Kidney Dis Transpl 2013;24:315-317
41. Morales-Cardona CA, Valbuena M, Alvarado Z, Solorzano A. **Non-dermatophyte mould onychomycosis: a clinical and epidemiological study at a dermatology referral centre in Bogota, Colombia.** Mycoses 2013;1-10
42. Juárez-Reyes K, Araiza J, Bonifaz A. **Formación de clamidoconidios de *Candida albicans* y *Candida dubliniensis* en diferentes medios líquidos y condiciones de incubación.** Rev Mex Micol 2007;25:23-29
43. Gutiérrez-Martínez MJ, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA, et al. **Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD.** Dermatol Rev Mex 2012; 56:93-101.

44. Martínez E, Eslava J, Gaitán M, López R, Gómez F, Cabuto Z, Mayorga J, Arenas R. **Candidiasis cutánea: utilidad del CHROMagarCandida en la identificación de especies.** *Dermatología Rev Mex* 2008;52:121-6
45. Sullivan D, Westerneng T, Haynes K, Bennett D. Coleman D. ***Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals.** *Microbiology* 1995;141:1507-1521
46. Duarte A, Márquez A, Araujo C, Pérez C. **Modalidades de la prueba del tubo germinal.** *RSVM* 2009;29:66-68
47. Tchernev G, Kolev P, Nenoff P, Cardoso JC, et al. **Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches.** *Wien Med Wochenschr* 2013;163:1–12
48. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, García-Audo R, Aoufi S, Mira J. **Sensibilidad a antifúngicos de levaduras patógenas emergentes.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:249-256
49. Khosravi AR, Shokri H, Mansouri P, Katiraei F, Ziglari T. ***Candida* species isolated from nails and their in vitro susceptibility to antifungal drugs in the department of Dermatology.** *Journal de Mycologie Médicale* 2008;18:210-215
50. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar L, Arenas R. **Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos.** *Rev Iberoam Micol.* 2011; 28: 32–5
51. Cantón E, Pemán J, Quindós G, et al. **Antifungal Susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* Isolated from Patients with Candidemia.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:12:5590–5596.
52. Eksi F, Gayyurhan ED, Balç I . **In Vitro Susceptibility of *Candida* Species to Four Antifungal Agents Assessed by the Reference Broth Microdilution Method.** *The Scientific World Journal*, 2013;1-6

53. Cuenca M, Alastruey A, Gómez A, Monzón A. **Estudios de sensibilidad en levaduras. Actualización y novedades.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:53-58
54. López-García A, López-García Y, Benítez-Contreras I, et al. **Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos con trasplante renal de donador vivo relacionado en el Hospital General Regional # 36 del IMSS, Puebla.** *Pediatría de México*, 2011;13:71-75
55. Morace G, Amato G, Bistoni F, et al. **Multicenter Comparative Evaluation of Six Commercial Systems and the National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-A Broth Microdilution Method for Fluconazole Susceptibility Testing of *Candida* Species.** *J. Clin. Microbiol* 2002;40:2953-2958
56. Carrillo-Muñoz A, Tur-Tur C, Hernández-Molina J, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. **Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales.** *Rev Iberoam Micol.* 2010;27:49-56
57. Chander J, Singla N, KaurSidhu S, Gombar S. **Epidemiology of *Candida* blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India.** *J Infect Dev Ctries* 2013;7:670-675
58. Kaur R, Shweta, Matlani M. **Onychomycosis Due to *Rhizomucor* in Psoriatic Patient with HIV Infection.** *Indian J Dermatol* 2013;58:242
59. Gupta A, Ryder J. **The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis.** *Dermatol Clin* 2003; 21:469-479
60. Gupta AK, Albreski D, Del Rosso JQ, Konnikov N. **The Use of the New Oral Antifungal Agents, Itraconazole, Terbinafine, and Fluconazole, to Treat Onychomycosis and Other Dermatomyces.** *Curr Probl Dermatol* 2001;13:213-246
61. Choi IS, Kim SJ, Kim BY. ***Candida* Polyarthritits in a Renal Transplant Patient: Case Report of a Patient Successfully Treated With Amphotericin B.** *Transplantation Proceedings* 2000;32:1963-1964
62. Monografía FUNGITEST® de BIO-RAD®
63. Monografía AUXACOLOR2® de BIO-RAD®

64. Bonifaz A, Arenas R, Padilla M, et al. **Onychomycosis. A Mexican survey.** Eur J Dermatol 2010;20:611-4
65. Rossoni RD, Barbosa JO, Vilela SFG, Jorge AOC, Junqueira JC. **Comparison of the hemolytic activity between *C. albicans* and non-*albicans Candida* species.** Braz Oral Res, 2013;27:484-9
66. Prysycz LP, Németh T, Gácsér A, Gabaldón T. **Unexpected Genomic Variability in Clinical and Environmental Strains of the Pathogenic Yeast *Candida parapsilosis*.** Genome Biol. Evol. 2013;5:2382–2392.
67. Brown AJ, Budge S, Kaloriti D. **Stress adaptation in a pathogenic fungus.** The Journal of Experimental Biology, 2014;217:144-15
68. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. **Onychomycosis by molds. Report of 78 cases.** Eur J Dermatol 2007;17:70-2
69. Arenas R, Ocejó D. **Onicomycosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México.** Dermatología Rev Mex 1997;41:171-5.
70. Castro N, Casas C, Sopo L, et al. ***Fusarium* species detected in onychomycosis in Colombia.** Mycoses 2008;52:350-6
71. Ellabib MS, Agaj M, Khalifa Z, Kavanagh K. **Yeasts of the genus *Candida* are the dominant cause of onychomycosis in Libyan women but not men: results of a 2-year surveillance study.** Br J Dermatol 2002;146:1038-41.
72. Alvarez MI, González LA, Castro LA. **Onychomycosis in Cali, Colombia.** Mycopathologia 2004;158:181-6
73. Chang P. **Dermatosis de los pliegues ungueales laterales.** DCMQ 2013;11:243-249
74. López-Jodra O, Torres-Rodríguez JM. **Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomycosis.** Rev Iberoam Micol 1999;16:11-15
75. Vélez GA. **Onicomycosis: agente causal, correlación clínica y sensibilidad a alilamínicos e imidazólicos.** Rev Mex Patol Clin 2011;58:204-214