



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Hongos causantes de intertrigo y la sensibilidad *in vitro* a la
amorolfina y bromuro de cetrimonio**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**B I O L O G A
P R E S E N T A:**

MARTHA BERENICE MARISCAL HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

**M. en C. MARÍA DE LOS ANGELES PATRICIA
MANZANO GAYOSSO**

2015

Ciudad Universitaria, D. F.





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.



FACULTAD DE CIENCIAS
COMITÉ ACADÉMICO DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA
UNIDAD DE ENSEÑANZA

OF. No. FCIE/CALB/U.E./0019/15

ASUNTO: Asignación de jurado

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
P R E S E N T E

Por este medio, el Comité Académico de la Licenciatura en Biología informa a usted que el día 28 de noviembre de 2014, aprobó que la alumna:

Martha Berenice Mariscal Hernández

con número de cuenta 306025039, presentará el trabajo titulado:

Hongos causantes de intertrigo y la sensibilidad *in vitro* a la amorolfina y bromuro de cetrimonio.

correspondiente a la opción de Tesis.

Asimismo, este comité informa a usted que el tutor y los sinodales autorizados para la dirección y revisión del trabajo arriba señalado son:

Presidente: Dra. Francisca Hernández Hernández
Vocal: M. en C. Guadalupe Vidal Gaona
Secretario: M. en C. María de los Angeles Patricia Manzano Gayosso
Tutor
Suplente: Dr. Arturo Rubén López Martínez
Suplente: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

En consecuencia, este Comité solicita a usted se entregue a la citada alumna la papelería que conforme a la normatividad aplicable, debe llenar, se proceda a la elaboración de los votos aprobatorios y se dé inicio al proceso de revisión de estudios correspondientes.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F., a 7 de enero de 2015
EL COORDINADOR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA
FACULTAD DE CIENCIAS

DR. LUIS FELIPE JIMÉNEZ GARCÍA
LFJG/as*



UNIDAD DE ENSEÑANZA
EN BIOLOGÍA



Este trabajo fue realizado en la Unidad de Micología Médica del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y en el Hospital “Dr Darío Fernández Fierro” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Índice

1. Antecedentes	8
1.1 Hongos levaduriformes: Género <i>Candida</i>	8
1.1.1 Historia	8
1.1.2 Clasificación taxonómica	9
1.1.3 Características morfológicas	9
1.1.4 Hábitat	10
1.1.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por <i>Candida</i>	11
1.2 Género <i>Trichosporon</i>	12
1.2.1 Historia	12
1.2.2 Clasificación taxonómica	12
1.2.3 Características morfológicas	13
1.2.4 Hábitat	14
1.2.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por <i>Trichosporon</i>	14
1.3 Dermatofitos	15
1.3.1 Historia	15
1.3.2 Clasificación taxonómica	17
1.3.3 Características morfológicas	17
1.3.4 Hábitat	18
1.3.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por dermatofitos	18
1.4 Intertrigo	20
1.4.1 Áreas anatómicas afectadas	20
1.4.2 Intertrigo y factores de riesgo	21
1.4.3 Intertrigo y agentes etiológicos	23
1.4.4 Epidemiología	24
1.4.5 Patogenia del intertrigo	25
1.4.6 Manifestaciones clínicas del intertrigo	27
1.4.7 Diagnostico	27

1.5 Antifúngicos	29
1.5.1 Características químicas de las moléculas antifúngicas	30
1.5.2 Mecanismos de resistencia	33
1.5.3 Relación de antifúngicos y especies fúngicas	34
1.5.4 Pruebas de sensibilidad	35
2. Planteamiento del problema	36
3. Objetivos	37
4. Material y métodos	38
5. Resultados	44
6. Discusión	59
7. Conclusiones	65
8. Anexos	66
9. Bibliografía	71

1. Antecedentes

1.1. Hongos levaduriformes: género *Candida*

1.1.1 Historia

Hipócrates (460 a 377 a.C.) describió placas blanquecinas en la boca de recién nacidos debilitados y Galeno (130 a 200 d.C.) las observó en niños “enfermizos”. En 1835, S Verón en su libro “Memoire sur le muguet” postuló la transmisión intrauterina de la candidosis y describió el primer caso de candidosis esofágica ⁽⁸⁾.

En 1837, J Parrot y A Trousseau reconocieron la forma clínica de localización bucal; en 1839, Bernhard Rudolph Conrad von Langenbeck aislaron al hongo causal en un paciente con aftas. En 1844, J H Bennet aisló el hongo conocido actualmente como *Candida albicans* de una muestra de esputo de un paciente con diagnóstico de probable tuberculosis pulmonar. Cinco años después, J S Wilkinson describió otra de las formas clínicas de localización vaginal y en 1853, Charles Phillippe Robin, reportó la forma sistémica en individuos con algún factor de inmunosupresión. Otro de los datos interesantes observados en 1875 por D Hausman fue el vínculo estrecho entre candidosis vaginal de la madre y la bucal del recién nacido. A finales del siglo XIX y principios de siglo XX, se describieron otras formas clínicas como la mucocutánea por Christian Georg Schmorl (1890) y E Dubendorfer (1904) y la forma cutánea por Jacobi (1907) ⁽⁸⁾.

Los agentes etiológicos a través de la historia recibieron diversos nombres binomiales. A pesar de que 9 años antes Bennet aisló y describió las características morfológicas del hongo causante de candidosis, fue en 1853 cuando Charles Phillippe Robin acuñó el primer nombre binomial como *Oidium albicans*, seguido por Quinquad en 1868, quien le asignó el nombre de *Syringospora robinni*; Reess en 1875 como *Saccharomyces albicans* y por un largo tiempo se utilizó el nombre de *Monilia albicans* acuñado en 1890 por Zopf. En 1877, P Grawitz evidenció la característica dimórfica de la levadura. En 1877, Granitz describió la morfología de *C. albicans* ⁽⁵³⁾.

El nombre del género *Candida* fue aceptado oficialmente en el VIII Congreso de Botánica, celebrado en 1954 en la ciudad de París. A finales del siglo XX D J Sullivan *et al* (1995) identificaron a *C. dubliniensis* en un paciente con infección por el virus

de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y candidosis bucal, esta especie es considerada fenotípicamente similar a *Candida albicans* ⁽⁸⁾.

1.1.2 Clasificación taxonómica

La ubicación taxonómica de algunas de las especies de *Candida* se muestra en el cuadro 1 (tomada de la publicación de Merz WG y Hay RJ), la cual se basa principalmente en métodos de biología molecular aplicados a la relación entre las especies de levaduras, incluyendo el análisis de la secuencia de la unidad ribosomal pequeña y el estudio de la coenzima Q, el cual evalúa el número de unidades de isopropeno por molécula de ubiquinona ⁽⁵³⁾.

Cuadro 1. Clasificación taxonómica de *Candida*.

Reino	Eumycota
Phylum	Ascomycota
Clase	Hemiascomycetes
Orden	Saccharomycetales
Familia	Candidaceae Endomycetaceae Saccharomycetaceae
Género	<i>Candida</i>
Especie	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. famata</i>

1.1.3 Características morfológicas

El género *Candida* está formado por un grupo de levaduras anamórficas. Existen alrededor de 200 especies, de las cuales solo 12 son las que comúnmente causan infección en el humano ⁽⁵⁰⁾. Las especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* de mayor importancia son *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.

Las características morfológicas, macroscópicas y microscópicas, de algunas de las especies se muestran en el cuadro 2. En general están caracterizadas por la formación de colonias brillosas, lisas o rugosas, de color blanco a crema. Microscópicamente están formadas por blastoconidios, hifas, pseudohifas y clamidoconidios.

Cuadro 2. Características de las especies del género *Candida*.

Especie	Tamaño de levadura (µm)	Formas de las células	Morfología de la colonia
<i>C. albicans</i>	4 - 6	Blastoconidios, pseudohifas, hifas y clamidoconidios	Brillosas, color crema, suaves, húmedas
<i>C. parapsilosis</i>	2.5 - 9	Blastoconidios y pseudohifas	Lisas o rugosas, cremosas, blancas
<i>C. glabrata</i>	1 - 4	Blastoconidios	Brillosas, suaves color crema
<i>C. tropicalis</i>	4 - 8	Blastoconidios, pseudohifas e hifas	Brillosas, lisas, color blanco, presentan un halo filamentoso
<i>C. dubliniensis</i>	4 - 6	Blastoconidios, pseudohifas, hifas y clamidoconidios	Brillosas, húmedas, color crema
<i>C. krusei</i>	4 - 15	Blastoconidios y pseudohifas	Rugosas, suaves, color crema
<i>C. guilliermondii</i>	3 - 5	Blastoconidios y pseudohifas	Brillosas, húmedas, color crema
<i>C. famata</i>	2 - 5	Blastoconidios	Brillosas, húmedas, color crema

Tomada de Pérez C. 2013 ⁽⁶⁰⁾.

1.1.4 Hábitat

Candida albicans es la especie que en los humanos y en varios animales forma parte de la biota comensal de las mucosas (boca, laringe, faringe y vagina) y es aislada con mayor frecuencias del tracto digestivo y la cavidad bucal de humanos ⁽⁴²⁾.

Candida spp. son aisladas principalmente de animales, de fuentes ambientales y de infecciones humanas. En el humano son aisladas principalmente del tracto

gastrointestinal, orofaringe, vagina y de la piel. En el cuadro 3 se presenta el hábitat de donde se aíslan las especies más comunes de *Candida*.

Cuadro 3. Algunos hábitats de las especies de *Candida* ⁽⁵³⁾.

Especie	Hábitat
<i>C. albicans</i>	Boca, piel, vagina, uretra, intestino
<i>C. dubliniensis</i>	Cavidades: bucal, vaginal, urogenital
<i>C. guilliermondii</i>	Piscinas, suelo, arena y agua de mar Piel y mucosas (tubo digestivo)
<i>C. glabrata</i>	Cavidades: bucal, urogenital y vaginal
<i>C. kefyr</i>	Cavidades: vaginal, urogenital, oído y en productos lácteos
<i>C. krusei</i>	Superficie de mucosas, vagina, tracto digestivo
<i>C. parapsilosis</i>	Piel, uñas, superficies y aire de ambientes hospitalarios
<i>C. tropicalis</i>	Cavidad bucal, suelo, agua y cereales
<i>C. lusitanae</i>	Productos alimenticios (jugos)

1.1.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones por *Candida*

Las diversas manifestaciones pueden ser de tipo superficial y/o sistémico. Las superficiales afectan las mucosas de la boca, tubo digestivo y vagina, y de los pliegues de la piel y las uñas. En general las lesiones cutáneas se caracterizan por placas eritematosas, pápulas, vesículas, pústulas, placas blanquecinas, con márgenes bien definidos, costras melicéricas, exudado hialino, fisuras, con prurito moderado y/o dolor ⁽⁴²⁾.

En las formas sistémicas pueden presentarse en diversos sitios anatómicos y la forma clínica recibe el nombre del órgano que afecte como la esofagitis, endocarditis, neumonitis, etc. Los síntomas son inespecíficos y dependerán del órgano dañado ⁽⁴²⁾.

1.2 Género *Trichosporon*

1.2.1 Historia

La palabra *Trichosporon* se deriva del griego “trichos” cabello y “esporon” esporas, debido a que a lo largo del pelo se presentan formación de concreciones irregulares (20).

En 1909, Beurmann cultivó elementos fúngicos, colectados de pacientes con lesiones cutáneas pruriginosas y nombró al hongo como *Oidium cutaneum*; el cual fue renombrado en 1926 por Ota como *Trichosporon cutaneum* (8, 20).

En 1890, G Behred creó el género *Trichosporon*. En 1902, Jean Paul Vuillemin nombró a la piedra blanca como tricosporia nodosa (infección benigna en el pelo) y al agente causal *T. beigelii* (20).

En 1942, Diddens y Lodder consideraron que *T. beigelii* y *T. cutaneum* son la misma especie (20).

1.2.2 Clasificación taxonómica

En el cuadro 4 se presenta la ubicación taxonómica del género *Trichosporon* (20).

La taxonomía del género *Trichosporon* ha cambiado constantemente. Actualmente se reconocen 50 especies y solo 16 son de importancia clínica, entre las cuales destacan *T.asahii*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. asteroides*, *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. coremiiforme*, *T. japonicum*, *T. dermatis*, *T. domesticum*, *T. faecale*, *T. jirovecii*, *T. loubieri*, *T. montevideense*. Específicamente *T. asahii* es la especie más comúnmente implicada en infecciones sistémicas, localizada o diseminada (20, 67).

Cuadro 4. Clasificación taxonómica de *Trichosporon*

Reino	Eumycota
Phylum	Basidiomycota
Clase	Hymenomycetes
Orden	Trichosporales
Género	<i>Trichosporon</i>
Especie	<i>T. asahii</i> <i>T. asteroides</i> <i>T. cutaneum</i> <i>T. inkin</i> <i>T. loubieri</i> <i>T. mucoides</i> <i>T. ovoides</i>

1.2.3 Características morfológicas

Las especies del género *Trichosporon* son hongos levaduriformes; presentan artroconidios, blastoconidios e hifas septadas. Fisiológicamente son capaces de hidrolizar la urea, ya que la utilizan como fuente de carbono por la presencia de ureasa; es incapaz de fermentar carbohidratos ^(8, 53).

Las colonias son de crecimiento rápido, lisas, glabras, rodeadas por un halo filamentosos. El color varía de blanco, blanco-amarillento y crema ^(67, 68).

Este género se caracteriza por la formación de artroconidios de 3-4 µm de largo, la mayoría con extremos redondeados y blastoconidios alargados y redondos de un diámetro de 3-6 µm ⁽⁵²⁾.

Trichosporon asahii presenta variabilidad en la morfología colonial, la cual depende del medio de cultivo y de la temperatura en que se desarrolle. En agar dextrosa Sabouraud, las colonias tienen un centro pulverulento, un margen ancho y seco, con fisuras transversas profundas. La morfología microscópica se caracteriza por numerosos artroconidios de forma rectangular, con el borde distal redondeado ^(13, 35).

Trichosporon cutaneum presenta colonias cerebriformes con margen ancho, húmedo y brillante. Microscópicamente las hifas son numerosas, con tendencia a desarticularse, artroconidios de forma rectangular, con blastoconidios dispuestos

lateralmente en forma de clava. Esta especie no crece a 35°C; es ureasa positiva y asimila algunos azúcares como D-glucosa, lactosa, maltosa y D-galactosa ^(13, 53).

Trichosporon mucoides presenta colonias plegadas, húmedas, con zona marginal ancha y plegada. Los artroconidios son cilíndricos, además se observan apresorios ^(35,53).

1.2.4 Hábitat

Las especies de *Trichosporon* son levaduras ubicuas y saprofitas, se encuentran en diversos sustratos como en aguas estancadas, madera, alimentos, vegetales o frutas en descomposición. Forman parte de la microbiota comensal intestinal, de la piel, vagina y predomina en escroto y en axilas También puede encontrarse en la materia fecal ^(67, 68, 73).

1.2.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por *Trichosporon*

Las infecciones causadas por *Trichosporon* se dividen en superficiales y profundas o invasivas. En las infecciones superficiales se incluye la piedra blanca; en esta infección se ven afectados los pelos de la piel cabelluda, de la barba, axilas y el pubis, ocasionalmente cejas y pestañas. Las lesiones se caracterizan por la formación de concreciones irregulares, de un color blanco-amarillento, semejante a nódulos dispuestos a lo largo del pelo. También pueden causar lesiones cutáneas en los pliegues, similares a las causadas por *Candida*, manifestadas por eritema intenso, fisuras, pápulas o pústulas, descamación y dolor tipo ardoroso. Otra modalidad son lesiones secundarias a una infección diseminada, donde las lesiones cutáneas son polimorfas caracterizadas por manchas, pápulas, vesículas, pústulas y nódulos diseminadas en cualquier área de la piel ^(6, 8, 46).

Las manifestaciones profundas representan la segunda causa de infección fúngica invasiva causada por levaduras; esta infección progresa rápidamente en pacientes inmunocomprometidos produciendo neumonía, encefalitis, fungemias, endocarditis, peritonitis asociadas a diálisis peritoneal e infecciones cutáneas severas. Los síntomas son inespecíficos y dependen del órgano afectado ^(7, 68).

Las especies de *Trichosporon* causantes de infección superficial son diferentes a las que producen infección invasiva (cuadro 5) ⁽⁶⁸⁾.

Cuadro 5. Relación entre especies de *Trichosporon* e infecciones asociadas.

Especies	Infección asociada
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Infección cutánea superficial
<i>Trichosporon asteroides</i>	
<i>Trichosporon ovoides</i>	Piedra blanca (piel cabelluda)
<i>Trichosporon inkin</i>	Piedra blanca (pubis)
<i>Trichosporon asahii</i> & <i>Trichosporon mucoides</i>	Infección invasiva y/o diseminada

1.3 Dermatofitos

1.3.1 Historia

Las descripciones más antiguas relacionadas con estos agentes se basaron en las características morfológicas de las lesiones clínicas. Los griegos denominaron a las dermatofitosis “herpes” ya que etimológicamente significa “reptar” y por tanto las lesiones adoptaban una forma anular. Mientras que los romanos las llamaron “tinea” (larva o polilla), por el aspecto que toman los pelos afectados por el hongo ^(8, 63).

Robert Remark y Johan L Schoenlein en el siglo XIX estudiaron el agente causal de “favus”, el cual presentaba estructuras filamentosas que equivocadamente pensaron que eran originadas de las plantas; al primer hongo causante de esta micosis lo denominaron *Achorion schonleinii* ⁽⁴²⁾.

David Gruby en 1843, describió y cultivó el hongo de favus; además reprodujo la enfermedad en piel sana; describió la parasitación endotrix y obtuvo el crecimiento de *Microsporum audouinii* ^(1, 46).

Robert Remark, Johann Lucas Schoenlein, David Gruby y Raimond Jaques Adrien Sabouraud, contribuyeron en el estudio morfológico, fisiológico y descriptivo de nuevas especies de dermatofitos ⁽⁴²⁾.

En 1845, Per Hendrick Malmsten acuñó el género *Trichophyton* e identificó a *Trichophyton tonsurans*. En 1847, Charles Ph Robin identificó a *Trichophyton mentagrophytes*. En 1902, D Gruby describió a *Microsporum canis*.

En 1882, apareció por primera vez en el diccionario Oxford English el término dermatofito.

En 1890, Sabouraud describió cuatro géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Achorion*, basado en la taxonomía, morfología y métodos de cultivo ^(8, 75).

En 1910, R Sabouraud publicó la enciclopedia *Maladies du cuir chevelu*; el tercer volumen, *Les teignes* fue el primer manual de micología dermatológica ⁽⁸⁾.

En 1934, Chester Wilson Emmons clasificó a los dermatofitos en tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, basado en la morfología de los macroconidios y órganos accesorios que presentaban ^(8, 75).

En el año 1935 había una gran confusión en la taxonomía de estos hongos y al menos 118 especies de dermatofitos se habían descrito y clasificado en 9 géneros ⁽¹⁾.

En 1957, Geor clasificó la identidad de varios microorganismos y estableció el uso de características fisiológicas y de requerimientos nutricionales para su clasificación ⁽⁶⁴⁾.

Otra de las aportaciones de la historia son las diversas formas clínicas de las infecciones causadas por dermatofitos. En el siglo I d. C en Roma, Cornelius Celso hizo la primera descripción de otra de las entidades clínicas denominada “querión”, como una infección supurativa de la piel cabelluda. En 1853, W. Baum y G Meissner describieron la localización en la uñas ^(1, 8).

En 1870, Ferdinand von Hebra identificó la tinea cruris causada por *Epidermophyton floccosum* ⁽⁸⁾.

En 1879, Patrick Manson nombró la tinea imbricata la cual era llamada “Tokelau”, en polinesia. En 1883, Domenico Majochi describió un caso de tricofitosis nodular por *Trichophyton violaceum*. En 1892, Celalettin Muhtar Ozden y Whitfield describieron la tiña de los pies. En 1908, Whitfield dio a conocer el primer caso de tiña de los pies. En 1927, F D Weidman describió la primera infección de los pies causada por *Trichophyton rubrum*.

En 1958, Gentles revolucionó el tratamiento de las infecciones por dermatofitos con el uso de la griseofulvina ^(8, 64).

En 1945, Fernando Latapi describió los primeros casos de tiña imbricata (Tokelau) en el norte de Puebla, México.

1.3.2 Clasificación taxonómica

La ubicación taxonómica de los dermatofitos descrita por Merz W; Hay R; 2005, se presenta en el cuadro 6, en el cual solo se anotaron las especies más comunes causantes de enfermedad en el hombre y relacionadas con intertrigo.

Cuadro 6. Clasificación taxonómica de los dermatofitos.

Reino	Eumycota
Phylum	Ascomycota
Clase	Euascomycetes
Orden	Onygenales
Familia	Arthrodermataceae
Género y especie	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gypseum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> <i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton tonsurans</i>

1.3.3 Características morfológicas

Los dermatofitos son un grupo de hongos relacionados entre sí que presentan la capacidad de invadir los tejidos queratinizados (piel, pelo, uñas) de los animales incluido el hombre ⁽¹⁶⁾.

Los dermatofitos se distinguen por las características morfológicas de sus macroconidios y se dividen en tres géneros:

Trichophyton que presentan macroconidios alargados, de pared delgada y lisa, miden de 8 a 50 µm, con 4 a 6 septos.

Microsporum forma macroconidios de 8 a 15 µm, en forma de huso, de pared gruesa, rugosa, con hoyuelos o prominencias (equínulas o tubérculos), multiseptados, miden de 5 a 15 µm.

Epidermophyton forma macroconidios numerosos, de 7 a 12 µm de largo, en forma semejante a un mazo o basto, redondeado en su porción terminal y adelgazado en la porción proximal, de pared gruesa y lisa, con 2 a 4 septos transversos ⁽⁴⁶⁾.

1.3.4 Hábitat

El término dermatofito deriva del griego “dermato” piel y del sufijo “phyto” vegetal.

Los dermatofitos se dividen en tres grupos ecológicos en base a su hábitat y a la preferencia de cada una de la especies por la queratina del hospedero ⁽⁴⁶⁾. En el cuadro 7, se presenta ejemplos de algunas de las especies.

Cuadro 7. Distribución de algunas especies de dermatofitos de acuerdo a su hábitat.

Antropofílicos	Zoofílicos	Geofílicos
<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. fulvum</i>
<i>M. audouinii</i>	<i>M. equinum</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	
<i>T. tonsurans</i>	<i>T. verrucosum</i>	
<i>T. rubrum</i>	<i>M. nanum</i>	
<i>T. violaceum</i>		

1.3.5 Manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por dermatofitos

Las formas clínicas de las dermatofitosis dependen de la localización de la infección y se clasifican en:

La tiña de la cabeza predomina en los niños, causada por el contacto con animales domésticos infectados o portadores. En los adultos esta infección está asociada a enfermedades inmunosupresoras (diabetes mellitus, leucemia) ⁽⁴²⁾.

Las manifestaciones clínicas son placas anulares, escamosas, bien delimitadas y pelos cortos, la cual es llamada variedad seca o no inflamatoria. La variedad

inflamatoria presenta una placa eritematosa con pústulas, abscesos, pelos cortos, cuyo síntoma es el dolor. Generalmente se asocia a adenopatía retroauricular ⁽⁴²⁾.

La tiña del cuerpo puede presentar principalmente dos tipos de lesiones: una de ellas es una placa anular, eritematosa, seca y escamosa; la otra es de tipo vesiculoso con pústulas en el borde y un proceso inflamatorio superficial ⁽⁵⁰⁾.

La tiña de las uñas se clasifica en cuatro tipos clínicos: 1) onicomycosis subungueal distal y lateral, es el tipo clínico más común, se caracteriza por la presencia de estrías longitudinales o zonas de decoloración (blanquecina o amarillenta) en el borde libre de la lámina ungueal, engrosamiento (paquioniquia) y uñas quebradizas por la acumulación de hiperqueratosis subungueal. 2) onicomycosis distrófica total dada por la extensión de la infección a la base de la uña con una destrucción masiva de la lámina ungueal y paquioniquia. 3) onicomycosis blanca superficial es menos común. Se pueden observar distintas formas de invasión en la cara dorsal de la uña, manifestada por manchas blancas (leuconiquia) circunscritas. 4) onicomycosis subungueal proximal, este tipo clínico se asocia a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Caracterizada por leuconiquia y paquioniquia en la porción proximal de la lámina ungueal ^(8, 63).

La tiña de los pies presenta 3 variedades clínicas, cuya clasificación dependerá de la lesión dermatológica elemental y de su localización en el pie: variedad vesiculosa, hiperqueratósica e intertriginosa, también llamada como intertrigo interdigital. Esta entidad se divide en dos tipos dermatofitosis simple y compleja. La primera caracterizada por un área seca y descamación fina; generalmente asintomática. En la segunda se presenta intensa humedad, maceración, fisuras y una capa gruesa de escamas blanquecina (leucoqueratosis) El síntoma predominante es el prurito ⁽⁴²⁾.

1.4 Intertrigo

La primera descripción de esta enfermedad aparece en el documento renacentista del siglo I d.C. por Plinio (1509). La palabra intertrigo viene del Latín “*inter*”, entre; “*tri*”, frotar, desgastar. Los romanos usaron la palabra para referirse a una rozadura de la piel, después de cabalgar o de caminar. Así el intertrigo se define como un proceso inflamatorio de la piel causado por fricción constante entre dos superficies cutáneas, que puede presentarse en cualquier grupo de edad. La humedad constante es retenida en los pliegues profundos y la maceración e irritación se explica por la acumulación de detritus celulares. Estos cambios son los principales factores que predisponen a esta patología. En estas áreas la circulación sanguínea está limitada, lo cual puede ser secundario a diversos factores de riesgo ^(17, 37, 55, 77).

1.4.1 Áreas anatómicas afectadas

El intertrigo afecta cualquier pliegue cutáneo y se clasifican en intertrigo de grandes y pequeños pliegues (cuadro 8).

Cuadro 8. Clasificación y localización anatómica de los pliegues cutáneos.

Pliegue	Localización
Grandes	<ul style="list-style-type: none">• Ingle• Axila• Submamario• Interglúteo• Abdominal• Cuello
Pequeños	<ul style="list-style-type: none">• Antecubital• Perianal• Umbilical• Interdigital• Párpados• Retroauriculares• Nasogenianos• Interciliares

1.4.2 Intertrigo y factores de riesgo

Los diversos factores asociados se muestran en el cuadro 9, los cuales pueden ser cambios locales del área afectada y los relacionados a otras enfermedades. Todos ellos contribuyen a un cambio en el microambiente de los pliegues de la piel.

Factores locales. El aumento en la humedad y la temperatura conducen a un incremento en la alcalinidad cutánea y el pH, desencadenando la oclusión en el área específica y la maceración. El resultado final es el daño a la epidermis con pérdida de la función de barrera de la piel y una mayor susceptibilidad a la irritación cutánea, debido a la permeabilidad de sustancias irritantes a las capas internas de la epidermis y al establecimiento de los microorganismos ⁽⁴³⁾.

En el paciente adulto con incontinencia urinaria y fecal, es común la dermatitis en el área del pañal por la humedad excesiva, la presencia de *Bacillus ammoniagenes* y la formación de amoníaco (resultado de la acción bacteriana y enzimas fecales (proteasa pancreática, lipasa y ureasa)); las ureasas degradan la urea de la orina a amoníaco e incrementan el pH. Es común que el área afectada se sobre-infecte por hongos levaduriformes principalmente por especies de *Candida* ⁽⁶¹⁾.

Diabetes (DM2): El descontrol crónico de la DM2 genera altas concentraciones de glucosa en la sangre y en los tejidos por lo que se presentan defectos en la inmunidad innata, como la disminución de la actividad fagocítica; este cambio en el microambiente facilita la adhesión de las levaduras comensales de los pliegues a la capa córnea e iniciar la colonización y posterior invasión del tejido ⁽⁶¹⁾.

Obesidad. Esta entidad es considerada como un problema de salud pública mundial. En Estados Unidos se ha considerado como obesidad combinada en el 68% y obesidad sola en el 33.8%. En Brasil la frecuencia de sobrepeso es de 43.3% y de obesidad del 13.3% ⁽¹⁵⁾. En México, la frecuencia reportada en los últimos 11 años se ha incrementado hasta en el 167% ²⁹. Los pacientes presentan diaforesis profusa en los grandes pliegues (axilares, abdominales y genito-crurales), lo que provoca aumento de la humedad y maceración. A mayor índice de masa corporal aumenta el pH en la piel, facilitando la colonización. Quiroz-Mejía y Boza reportaron la asociación de obesidad e intertrigo por *Candida* o dermatofitos en el 44.7% ^(15, 61).

Edad. En los ancianos y lactantes, es común que se observe intertrigo por el cambio en el microambiente de la piel de los pliegues, con un aumento de la humedad y de la temperatura local. Entre los estudios sobre micosis superficiales descritos en ancianos, está el realizado en un Centro Dermatológico de Japón en el que los autores encontraron que el 1% de este grupo atendidos en la consulta externa presentaron intertrigo por *Candida*. En otro estudio realizado en Francia sobre dermatitis del área del pañal en pacientes mayores de 70 años, se observó la afectación de los pliegues inguinales en el 64% y causados por *Candida* ^(49, 61)

Los lactantes presentan un alto riesgo de desarrollar intertrigo debido a algunas características anatómicas propias de la edad como los cuellos cortos, una gordura relativa, posturas flexionadas y la salivación excesiva ⁽³⁷⁾.

Desnutrición. Las alteraciones en la inmunidad humoral, celular y la disminución en las concentraciones de hierro y zinc propician la colonización e invasión por levaduras ⁽⁶¹⁾.

Hospitalización. En los pacientes hospitalizados se ha descrito la candidosis por decúbito, caracterizada por la formación de placas con eritema intenso, pápulas y pústulas, además de la presencia de lesiones satélites, localizadas principalmente al tronco por su cara posterior, que son las zonas de mayor oclusión en los pacientes postrados. Estas lesiones son causadas por inmovilidad y administración de antimicrobianos, esteroides o fármacos inmunosupresores ⁽⁶¹⁾. En los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos se ha reportado intertrigo asociado a infecciones fúngicas en el 59% de los pliegues axilares e inguinales. La presentación de las lesiones cutáneas se observaron entre los 5 y 23 días con un promedio de 10 de estancia hospitalaria ⁽¹²⁾. En pacientes sometidos a trasplante renal, el intertrigo por hongos (*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *C. albicans*) en los espacios interdigitales se ha descrito en el 11.8% ⁽³¹⁾.

Cuadro 9. Relación entre intertrigo y factores de riesgo.

Factores	Enfermedades
Locales	Hiperhidrosis Incontinencia urinaria o fecal
Metabólicos	Diabetes mellitus Obesidad de segundo grado o mórbida
Neurológicos	Evento vasculo-cerebral
Otras causas	Malnutrición Malos hábitos de higiene Edad (recién nacidos y ancianos)

1.4.3 Intertrigo y agentes etiológicos

Los microorganismos que causan intertrigo pueden ser de naturaleza bacteriana o fúngica. El establecimiento puede ser primario o secundario; en el primer caso se debe a factores como la obesidad en la cual hay una fricción de los pliegues y exceso de humedad, lo cual facilita la colonización del microorganismo; en el caso secundario las infecciones bacterianas o micóticas sobreagregadas (solas o asociadas) son el principal problema. Entre los microorganismos que se observan con mayor frecuencia en los pacientes con intertrigo son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -hemolítico grupo A, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Corynebacterium minutissimum* ⁽³⁷⁾. Diversos hongos se han reportado en la literatura como causantes de intertrigo, incluyendo levaduras del género *Candida* y *Trichosporon*, dermatofitos como *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum* y hongos filamentosos no dermatofitos denominados por algunos autores como mohos ⁽³⁷⁾. La variación en los agentes etiológicos depende de la localización anatómica del intertrigo como lo han descrito diversos autores (cuadro 10) ^(7, 11, 38, 61, 72). Las levaduras se encuentran comúnmente en el sitio de intertrigo interdigital. Desde hace dos décadas se ha demostrado que el intertrigo interdigital causado por dermatofitos, se puede complicar con bacterias resistentes a antibióticos ^(33, 37).

Los hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos causantes de intertrigo son en menor número, principalmente por especies de *Fusarium*, el primer caso fue

descrito en 1995 por Comparot *et al* ⁽⁷⁾. Las dos especies más comunes son *F. oxysporum* y *F. solani*, descritas de 16 y 84%, respectivamente ⁽⁵⁶⁾.

Cuadro 10. Intertrigo y agentes etiológicos.

Autor	País	Número de muestras	Agentes
Jing-Yi Lin <i>et al</i>	Taipei	29	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
			<i>Enterococcus faecalis</i>
			<i>Staphylococcus aureus</i>
			<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>
			<i>Escherichia coli</i>
			<i>Streptococcus grupo A β-hemolyticus</i>
			<i>Streptococcus Grupo B β-hemolyticus</i>
			<i>Acinetobacter baumannii</i>
			<i>Proteus mirabilis</i>
			<i>Corynebacterium sp.</i>
			<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
			<i>Acinetobacter lowffii</i>
			<i>Streptococcus viridans</i>
			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Quiroz Mejía R.	México	ND	<i>Candida albicans</i>
Anane S.	Francia	1	<i>Fusarium solani</i>
Bada del Moral Varón	México	958	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Fusarium</i>

ND: No descrita

1.4.4 Epidemiología

El intertrigo es un motivo de consulta médica de primer nivel que puede presentarse en cualquier etapa de la vida; sin embargo, es más común en lactantes y en ancianos. En la vejez se presenta con mayor frecuencia en el género femenino, por la pérdida hormonal principalmente de estrógenos y por el adelgazamiento de la piel, como consecuencia de la disminución de la síntesis de fibras de colágena y de la reducción de los niveles dérmicos de ácido hialurónico ⁽⁵⁵⁾.

De acuerdo al estudio de Mistiaen *et al* la prevalencia de intertrigo de los grandes pliegues de la piel, se presentó en el 6% en los pacientes hospitalizados, y en el 17% de los pacientes ancianos y 20% de los pacientes que reciben atención domiciliaria ⁽⁵⁴⁾.

La modificación en el establecimiento de este padecimiento también va a depender de la localización, factores de riesgo y del agente causal. El intertrigo en los pliegues interdigitales de los pies es un trastorno relativamente frecuente (7-53%) y preocupante en climas calurosos por las condiciones de oclusión. En el estudio realizado en población militar de Italia por Ingordo *et al* ⁽³⁶⁾ reportaron intertrigo interdigital por hongos en el 2.9% y de localización inguinal en el 0.1%. En el estudio de Galdeano *et al* ⁽²⁸⁾ en 125 pacientes con DM2 e infecciones cutáneas, el intertrigo de etiología diversa se presentó en el 10% de los casos.

En el estudio de Néji *et al* ⁽⁵⁶⁾ la frecuencia del intertrigo por *Fusarium* fue de 0.07% de las infecciones por *Fusarium* en el hospital de Tunes. Por otro lado, también se han realizado estudios sobre la infección de las uñas y la diseminación a otros órganos causadas por *Fusarium* en el 7.2% ⁽⁷²⁾.

1.4.5 Patogenia del intertrigo

El aumento en la humedad y la temperatura propician el incremento en el pH de la piel desencadenando oclusión y maceración que son factores que contribuyen al establecimiento de los diversos microorganismos que conducen a una infección secundaria del área afectada ^(27, 77).

En el intertrigo por dermatofitos se inicia por inflamación, caracterizada por eritema, proliferación del hongo, con daño secundario a la capa córnea de la

epidermis y proliferación de otros microorganismos, por lo general es evidente el aumento de *Staphylococcus aureus*, *Brevibacterium epidermidis*, *Micrococcus sedentarius*, *Corynebacterium minutissimum*, *Pseudomonas* sp. y *Proteus* sp. Los dermatofitos son capaces de producir moléculas semejantes a la penicilina y estreptomycinina lo que explica la proliferación de las bacterias antes mencionadas, ya que resisten a dichas moléculas y la marcada maceración y leucoqueratosis. A su vez el *M. sedentarius* y *B. epidermidis* producen componentes azufrados (metanetiol, etanetiol y dimetilsulfide) estos componentes son moléculas antifúngicas, por tanto en las formas severas de intertrigo interdigital no es suficiente el tratamiento con antifúngicos y es conveniente combinar con antibacterianos de amplio espectro ^(33, 37).

Otra manera de explicar la interacción entre el dermatofito y el hospedero es por la difusión de los glicopéptidos por debajo de la capa córnea y provocar una sensibilización primaria, seguida de la proliferación de linfocitos incapaces de reaccionar contra el antígeno de *Trichophyton*. La acción de los linfocitos sobre la destrucción de los dermatofitos está limitada debido a que son incapaces de llegar a la capa córnea, que es el sitio donde se desarrollan estos hongos y por el aumento de los mediadores no específicos, el organismo trata de eliminar al hongo al incrementar el proceso de renovación celular de la piel, es decir por un aumento en la exfoliación epidérmica ⁽³³⁾.

Otro de los eventos celulares observados es la liberación de mediadores químicos por los linfocitos que se traduce en edema secundario a la respuesta de la inflamación para ejercer un efecto antimicrobiano. También se han descrito factores no inmunológicos (transferrinas), casi todas las personas presentan un factor inhibidor sérico, capaz de inhibir el crecimiento de los dermatofitos y de las levaduras en la capa córnea. Este evento es por la captación del hierro necesario para el crecimiento del hongo ^(33, 63).

La diferencia principal con las infecciones por levaduras (*Candida* spp.) es un intenso proceso inflamatorio, ya que las levaduras son capaces de activar la vía del complemento (C5a) generando la migración de neutrófilos a la capa córnea para formar las pústulas subcórneas satélites ^(33, 63).

1.4.6. Manifestaciones clínicas del intertrigo

El cuadro inicial se caracteriza por la aparición de eritema leve y placas eritemato-escamosas, generalmente simétricas. A medida que progresa la enfermedad es posible encontrar erosiones, fisuras, exudado moderado, hialino, maceración y formación de costras melicéricas. En presencia de inflamación severa se debe sospechar la coexistencia de sobreinfección bacteriana y micótica en el área comprometida. Los síntomas más comunes incluyen dolor tipo ardoroso moderado a severo, prurito de intensidad variable en el área afectada ⁽⁵⁵⁾.

La forma intertriginosa es la presentación clínica más común de la candidosis cutánea primaria, ya que por tratarse de zonas húmedas, la levadura coloniza los pliegues de la piel (axilas, región submamaria, interglútea e interdigital), y bajo ciertas condiciones, como aumento de la humedad, maceración y oclusión, da como resultado la enfermedad cutánea ⁽⁶¹⁾.

Intertrigo de pies comúnmente afecta los pliegues interdigitales clásicamente la etiología de la infección ha sido considerada por dermatofitos. El signo clínico inicial es descamación y posteriormente maceración que es secundaria a la proliferación de bacterias, fisuras y fetidez, aunque puede presentarse como una erupción eritematosa con descamación blanquecina crónica ^(33, 38).

El intertrigo candidósico es una dermatosis bilateral y simétrica que se distingue por placas policíclicas bien delimitadas, constituidas por pápulas, pústulas, o ambas, sobre una base eritematosa, además de presentar pápulas o pústulas en la periferia, denominadas lesiones satélites ⁽⁶¹⁾.

El síntoma inicial es el prurito, puede aparecer dolor de tipo ardoroso, sensación de quemadura y exudado purulento ^(55, 58).

1.4.7 Diagnóstico

La base del diagnóstico del intertrigo causado por hongos consiste en realizar un buen interrogatorio, ya que existen otras enfermedades como la psoriasis invertida que afectan áreas intertriginosas y son semejantes a un intertrigo por hongos ⁽⁷⁶⁾. En el cuadro 11 se muestra otras entidades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial del intertrigo de etiología fúngica.

Cuadro 11. Entidades clínicas con las que se debe hacer diagnóstico diferencial del intertrigo.

Diagnóstico	Características
Dermatitis alérgica por contacto	Prurito intenso, signos de eczema en otras partes del cuerpo
Dermatitis atópica	Prurito intenso; coexistencia de enfermedades atópicas (asma, rinitis)
Dermatitis seborreica	Placas eritematosos en la piel cabelluda, descamación
Psoriasis invertida	Lesiones psoriasiformes en axilas, ingles y pliegues interdigitales, piel cabelluda y distrofias ungueales
Deficiencia de vitaminas	Signos de hipovitaminosis (prinoderma)
Pénfigo vegetante	Erosiones y ampollas en piel o mucosas; circulación de anticuerpos de tipo pénfigo; histopatología e inmunofluorescencia positiva
Enfermedad de Hailey-Hailey	Pequeñas ampollas en el borde de las lesiones; queratodermia palmoplantar y a veces pueden producirse estrías longitudinales en las uñas

Tomada de Janniger, 2005 ⁽³⁷⁾.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las características de las lesiones (erosiones, manchas, placas, pústulas, nódulos o vesículas) suelen ser útiles para identificar el tipo de alteración y la presencia o no de infección bacteriana o micótica sobreagregada. Algunos procedimientos de laboratorio (lámpara de Wood) ayudan a establecer el diagnóstico diferencial con eritrasma cutáneo. La visualización de las escamas tratadas con KOH confirma o destaca la presencia del hongo; la tinción con Gram y el cultivo de tejidos o exudados son útiles para determinar la coexistencia de infecciones bacterianas ^(55, 61).

Para la identificación de diversos agentes etiológicos fúngicos se utilizan principalmente medios de cultivo como agar dextrosa Sabouraud con y sin cloranfenicol y cicloheximida. Para hongos levaduriformes los medios cromógenos

son útiles, ya que además de propiciar una identificación presuntiva, limita el desarrollo de bacterias y evidencia las asociaciones de especies de levaduras. El uso de medios diferenciales (agar tierra-pelos, agar avena-sales y agar tabaco) son de utilidad para la identificación de hongos filamentosos (dermatofitos) o levaduriformes.

1.5 Antifúngicos

En el cuadro 12 se muestra los antifúngicos de acuerdo a su sitio de acción. En este trabajo solo se describirá diferentes aspectos generales del fluconazol, itraconazol, amorolfina y bromuro de cetrimonio.

Cuadro 12. Sitios de acción de algunos antifúngicos.

Sitio de acción	Grupo	Antifúngico
Núcleo	Pirimidina	Griseofulvina 5-fluorocitosina
Membrana celular	Azólicos	Imidazoles -ketoconazol -Miconazol
		Triazólicos -Fluconazol -Itraconazol -Voriconazol -Posaconazol
	Alilaminas	Terbinafina
	Morfolinas	Amorolfina
Pared celular	Equinocandinas	Caspofungina Anidulafungina

El fluconazol es un compuesto triazólico de primera generación, que constituye una alternativa terapéutica habitual en el tratamiento de algunas infecciones fúngicas sistémicas específicas ⁽²⁶⁾. La buena solubilidad en agua lo hace apto para su administración endovenosa, penetrando muy bien en los fluidos corporales ⁽⁷¹⁾. Este compuesto también tiene una alta biodisponibilidad, posterior a la administración oral; alcanza concentraciones plasmáticas de 80%, mayores comparada con las obtenidas por la administración de una dosis por vía endovenosa ⁽²⁶⁾.

El itraconazol es un triazol de primera generación. Este fármaco es bien tolerado por los pacientes y se encuentra disponible para administración bucal. Es un compuesto lipofílico que se distribuye en el tejido graso y su penetración en fluidos acuosos es limitada. Tiene un espectro de actividad sobre diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus*, al parecer induce menos resistencia que el fluconazol. Presenta actividad fungistática contra los dermatofitos ^(26,66).

La amorolfina es un derivado de la morfolina que es químicamente distinta de otros agentes antifúngicos disponibles. Tiene amplia actividad fungistática y fungicida. La actividad fungicida *in vitro* es más alta contra *T. mentagrophytes*. La mayor actividad fungistática es contra los diferentes géneros de dermatofitos ⁽⁴⁴⁾.

El bromuro de Cetrimonio pertenece al grupo o familia de los detergentes o surfactantes catiónicos. Las propiedades antisépticas que tiene esta molécula la hacen útil en diversos cuadros inflamatorios e infecciosos de la piel. Presenta actividad frente a bacterias Gram positivas y a altas concentraciones contra algunas bacterias Gram negativas. Tiene también una actividad antifúngica *in vitro* variable y es efectiva contra algunos virus ⁽⁴⁷⁾.

1.5.1. Características químicas de las moléculas antifúngicas

El **fluconazol** es una molécula triazólica que presenta dos anillos y tres átomos de nitrógeno. El anillo bencénico presenta dos átomos de flúor (Fig. 1). El peso molecular es 306.3 Da. Es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino, es una molécula débil y no ionizable a pH fisiológico ⁽⁷¹⁾.

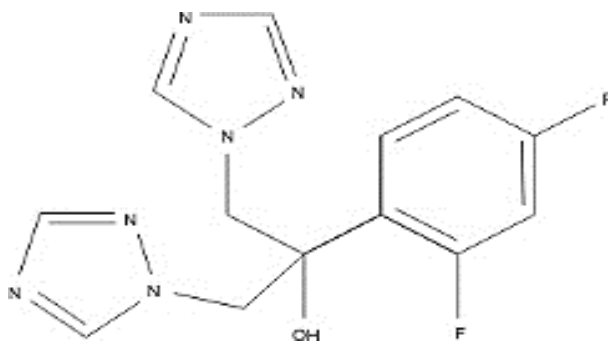


Fig. 1. Molécula de fluconazol

El **itraconazol** está formado por tres átomos de nitrógeno en su anillo azólico, que está compuesto de cinco miembros (Fig. 2). Este antifúngico se usa en el tratamiento de infecciones causadas por levaduras, dermatofitos, *Sporothrix* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Fonsecaea pedrosoi*, entre otros ⁽⁷¹⁾.

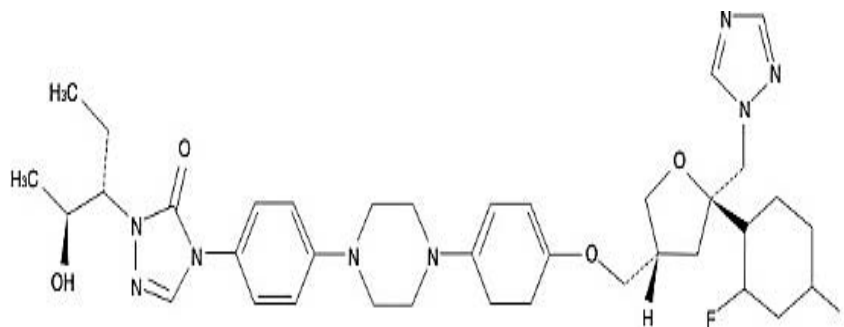


Fig. 2. Molécula de itraconazol

El mecanismo de acción de los compuestos triazólicos (fluconazol e itraconazol) actúan mediante la inhibición de la enzima lanosterol 14- α demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición en la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de este compuesto, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. La interrupción de la formación de ergosterol afecta a las células fúngicas, reduce la actividad de las enzimas ligadas a la membrana e interrumpe la síntesis de la quitina, haciendo la membrana celular más permeable ⁽²⁶⁾.

La **amorolfina** es un antimicótico de amplio espectro, tópico, que pertenece a la familia de las morfolinas. El principio activo de la amorolfina es el clorhidrato de dimetil-propil morfolina, cuyo peso molecular es de 353,98 (Fig. 3) ⁽¹⁰⁾.

El mecanismo de acción de la amorolfina es a través del ataque a la membrana celular, inhibiendo la biosíntesis de los esteroides (ergosterol), contenidos en la membrana celular, lo que afecta en el crecimiento del hongo e inclusive en la muerte de la célula ⁽¹⁰⁾.

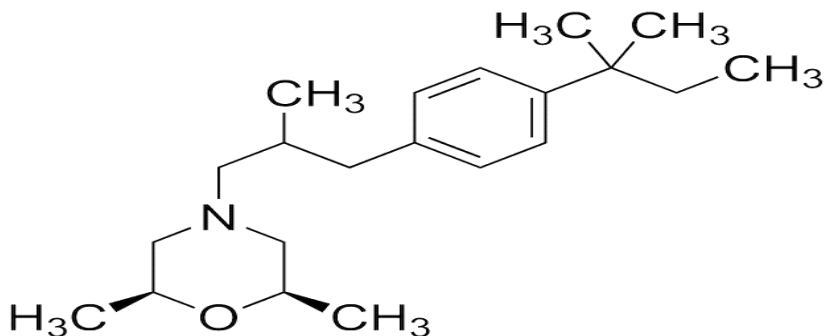


Fig. 3. Molécula de amorolfina

El **bromuro de cetrimonio** es un hexa decil trimetil amonio; pertenece al grupo de los detergentes o surfactantes catiónicos, compuestos de amonio cuaternario (Fig. 4). Es un compuesto soluble en agua y alcohol, en donde se destaca su propiedad común a todos los fármacos que contienen amonio cuaternario responsable de la actividad antimicrobiana, que puede ser disminuida a través de la absorción, por reducción del pH o cuando se combina con una sustancia orgánica ⁽⁴⁷⁾.

La molécula de cetrimonio de forma tópica, permite desarrollar su efecto adecuadamente sin atravesar el estrato córneo. Su actividad antimicrobiana se potencia en soluciones neutras o alcalinas y disminuye en medio ácido ⁽⁴⁷⁾.

El mecanismo de acción del bromuro de cetrimonio sobre la célula fúngica aún es desconocido. En las bacterias la molécula se adsorbe a la pared celular, lo que ocasiona alteración en la permeabilidad de la membrana y muerte celular.

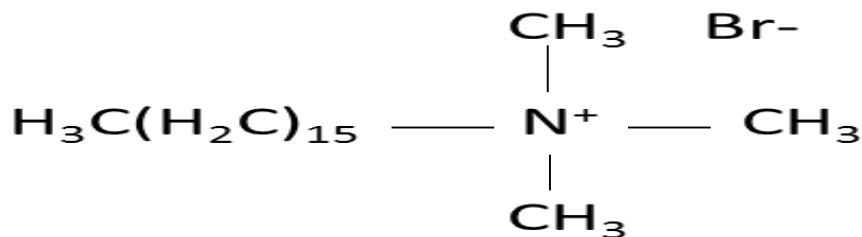


Fig. 4. Molécula de bromuro de cetrimonio

1.5.2. Mecanismos de resistencia

La resistencia a los antifúngicos puede clasificarse en resistencia microbiológica y resistencia clínica. La primera se subdivide en:

1. Resistencia intrínseca o innata, la cual se presenta en los aislados fúngicos de una misma especie sin relación con la exposición al antifúngico ⁽⁵¹⁾.
2. Resistencia primaria. Es la que ocurre en la especie de algunos hongos que habitualmente es sensible a un antifúngico y aparecen de forma espontánea cepas resistentes, sin haber estado en contacto previo al antifúngico ⁽⁵¹⁾.
3. Resistencia secundaria o adquirida. Es la que se desarrolla después de la exposición a los antifúngicos y que puede ser debida a alteraciones fenotípicas o genotípicas que se manifiestan de forma estable o transitoria ⁽⁵¹⁾.

La resistencia clínica puede deberse a resistencias de los microorganismos a un fármaco, pero también a interacciones complejas entre el antimicrobiano y el agente que causa la infección en el ser humano ⁽⁷¹⁾.

En algunas especies de *Candida*, el mecanismo de resistencia de los azoles está relacionado con la disminución de las concentraciones de fármaco, debido al aumento de expresión o activación de los genes que codifican las bombas de eliminación activa y alteración estructural en la enzima 14- α esterol desmetilasa ^(26, 51).

Las mutaciones del gen ERG11, a través de cambios conformacionales que pueden afectar a la diana de los azoles ^(51, 71).

La resistencia secundaria a los azoles está relacionada con el aumento de expresión de dos tipos de transportadores: ABC (CDR1 y CDR2) responsables de la resistencia a los azoles y los MSF (MDR1) que confieren resistencia a fluconazol ⁽⁷¹⁾.

1.5.3 Resistencia a los antifúngicos y especies fúngicas

Microorganismos saprofitos o ambientales de escasa virulencia que se transformaron en patógenos causando infecciones mortales, además el aumento en la prevalencia de las micosis emergentes y un número reducido de antifúngicos

útiles para el tratamiento de las infecciones fúngicas, llevaron a diversos investigadores al desarrollo de nuevas moléculas antifúngicas. Los polienos, la fluorocitosina y los imidazoles empezaron a utilizarse con frecuencia en muchos grupos de enfermos y con el desarrollo de los triazoles de primera generación (fluconazol e itraconazol), se inició el uso constante de la profilaxis antifúngica y de la terapia empírica ⁽²³⁾.

Estas prácticas terapéuticas generaron diversas modificaciones epidemiológicas, como la aparición de hongos que desarrollaron resistencia secundaria a los antifúngicos y la sustitución de algunas especies sensibles por otras con resistencia intrínseca ⁽²³⁾.

En los últimos 10 a 15 años se ha relacionado con infecciones asociadas al VIH ⁽⁶⁵⁾.

El uso de estos antifúngicos para el tratamiento como profilaxis de las enfermedades fúngicas ha facilitado la proliferación de especies de levaduras como *C. krusei* o *C. glabrata* ⁽⁶⁵⁾. En *C. krusei* se ha demostrado resistencia intrínseca a fluconazol. La resistencia reportada en diversas especies de *Candida* ha sido del 27.5% ⁽⁴⁵⁾.

En diferentes especies de *Trichosporon* como *T. asahii*, *T. faecale* y *T. coremiiforme* han mostrado resistencia *in vitro* a anfotericina B; en cambio los triazoles de segunda generación como el voriconazol presentan actividad frente a la mayoría de las especies de *Trichosporon*. *Trichosporon asahii* presenta resistencia intrínseca a anfotericina-B, 5-fluocitosina, terbinafina y equinocandinas ⁽⁶⁸⁾.

1.5.4. Pruebas de sensibilidad antifúngica

La aparición de cepas resistentes ha sido un fenómeno creciente y detectado por las diversas pruebas de sensibilidad *in vitro* en hongos levaduriformes y filamentosos ⁽⁷⁰⁾.

Para las levaduras, se desarrolló una técnica cuya referencia quedó plasmada en el documento M-27-P publicado en 1997; a partir de entonces, ese documento ha sufrido diferentes modificaciones (M-27-A, M-27-A2), actualmente el documento

vigente es el M27-A3 y para hongos filamentosos el M-38-A-2, recomendado por el instituto de estándares en laboratorios clínicos (CLSI) antes llamado National Committee for Clinical Laboratories Standards (NCCSI) de Estados Unidos de América (EUA). El método estandarizado ideal para detectar la actividad antifúngica de diversos fármacos es el de microdilución en caldo, descrito en 1985, para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). El organismo estableció condiciones de trabajo, incluyendo el medio de cultivo, tampón, inóculo, temperatura, pH y tiempo de incubación ^(21, 22, 70).

Otros métodos de utilidad son las pruebas de difusión y dilución en agar. Algunos métodos comercializados (fungitest, neosensitab) con los que se puede detectar cualitativamente la sensibilidad y/o resistencia a diversos antifúngicos, ya que se encuentran, distribuidos a diferentes concentraciones; también se puede conocer cuantitativamente las CMI utilizando diluciones seriadas (E-test, sensititre y vitek 2) ⁽⁷⁴⁾.

2. Planteamiento del problema

Los pacientes que ingresan al servicio de medicina interna del Hospital General Dr Darío Fernández Fierro presentan diversos factores de oportunismo para desarrollar intertrigo entre los que podemos mencionar: la edad, diabetes mellitus 2, obesidad, tratamientos con antibióticos y la aplicación de catéteres y sondas. El proceso inflamatorio en los pliegues además de deteriorar la calidad de vida de los pacientes, constituye una vía de entrada para otros microorganismos que pueden colonizar y originar infecciones graves o incluso mortales. Aún se desconoce cuál es la frecuencia y el impacto del intertrigo de etiología fúngica asociado a diversos factores de riesgo en los pacientes que ingresan a este Hospital. Por otro lado, se desconoce cuál es el perfil de sensibilidad de los antifúngicos en uso (azoles) y ante nuevas moléculas como el bromuro de cetrimonio que podría ser muy efectivo para su tratamiento. Por lo tanto es necesario diseñar estudios que respondan a los planteamientos antes señalados, con la finalidad de que el médico clínico conozca la frecuencia del intertrigo de etiología fúngica, para dictar las medidas de prevención adecuadas y un tratamiento eficaz y oportuno para cada paciente.

3. Objetivos

Objetivo general

- Investigar la frecuencia de levaduras y hongos filamentosos causantes de intertrigo en pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro (HGDFR).
- Valorar la actividad de la amorolfina y del bromuro de cetrimonio *in vitro* en los aislados obtenidos de los pacientes con intertrigo.

Objetivos particulares

- Identificar las especies de levaduras causantes de intertrigo.
- Identificar los hongos filamentosos causantes de intertrigo.
- Relacionar los factores de riesgo con el intertrigo de etiología fúngica.
- Relacionar el aislamiento fúngico con la localización anatómica.
- Comparar la efectividad de dos medios cromógenos para los aislamientos levaduriformes.
- Determinar la concentración mínima inhibitoria de la amorolfina y del bromuro de cetrimonio frente a los aislados fúngicos obtenidos de pacientes con intertrigo.
- Comparar el patrón de sensibilidad de amorolfina y bromuro de cetrimonio con el fluconazol e itraconazol.

4. Material y Método

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo realizado en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro del ISSSTE, de enero a diciembre de 2013.

A cada uno de los pacientes se les interrogó y se llenó los registros que incluyeron los siguientes datos: nombre, edad, género, factor de riesgo, tiempo de evolución del intertrigo, tratamiento antifúngico previo.

- Toma de muestra

A todos los pacientes se les realizó un raspado de la lesión intertriginosa para obtener escamas y someterlas a examen directo mediante el tratamiento con hidróxido de potasio (KOH) al 20% y DMSO+ KOH+ tinta azul Parker para acelerar el aclaramiento del material biológico y contrastar la estructura parasita del hongo.

- Aislados clínicos

Se inocularon las escamas en cuatro medios de cultivo: agar dextrosa Sabouraud (ADS) y agar dextrosa Sabouraud con antibióticos (cicloheximida y cloranfenicol); dos medios cromógenos Brillante *Candida*® y CHROMagar *Candida*™ para la identificación presuntiva y asociación de levaduras, que fueron incubados a 30°C durante 72 horas hasta 1 semana

- Identificación de los hongos levaduriformes: Pruebas morfológicas y fisiológicas

Filamentación en suero

Todas las levaduras se sembraron en placas de ADS y se incubaron por 24 h; de cada aislado se tomó una colonia y se inoculó en tubos que contenían 0.5 mL de suero humano, se incubaron a 37°C durante 2 h y posteriormente se realizó un examen microscópico para la búsqueda de las diversas estructuras: la formación de tubo germinativo, levaduras y/o pseudohifas.

- Formación de clamidoconidios, pseudohifas y levaduras

A partir de un cultivo de 24 h en ADS de cada uno de los aislados obtenidos, se sembró en agar harina de maíz (AHM) adicionado con Tween 80 al 1%, mediante la técnica Dalmau, la cual consiste en dibujar con el asa bacteriológica dos líneas paralelas de 1 cm aproximadamente sobre el agar y posteriormente se colocó un cubreobjetos estéril. Las placas se incubaron a 30°C durante 72 h. Las formas de conidiación (blastoconidios, pseudohifas, disposición de blastoconidios y artroconidios) se observaron directamente bajo el microscopio.

- Identificación de especies diferentes a *C. albicans* por auxonograma

Todos los aislado de *Candida* no *albicans* y de *Trichosporon* se identificaron mediante el sistema API 20 AUX®. Los aislados se sembraron en ADS e incubaron durante 24 h a 30°C, posteriormente se preparó una suspensión a una turbidez al 2.0 de la escala de Mc Farland, equivalente a 6×10^8 células/mL, en solución salina estéril al 0.85%; se inocularon 100 μ L en el “API medium” y con la suspensión se llenaron los pozos de las galerías que contenían los diferentes sustratos. Las galerías fueron incubadas a 30°C durante 48 h. La lectura se realizó considerando el crecimiento observado en cada uno de los pozos de la galería comparado con el control negativo. Los datos se ingresaron al sistema API Web®.

Para las especies de *Candida* no *albicans* que no se identificaron por el API 20 AUX® se utilizó el método de RapID Yeast Plus™. El inóculo de cada uno de los aislados se preparó en la solución salina contenida en el kit, una concentración al 2.0 de la turbidez en la escala de Mc Farland. Posteriormente se llenó la galería por capilaridad, se incubó a 28°C durante 4 h. La lectura se realizó observando el cambio de coloración de cada uno de los pozos comparado con los parámetros proporcionados por el fabricante.

Estudio fenotípico diferencial para *C. albicans* y *C. dubliniensis*

A partir del crecimiento de 24 h en ADS, mediante la técnica de puntillado se inoculó el medio de agar tabaco ⁽³⁹⁾, se incubaron a 30°C por 72 h y se observó la

macromorfología de las colonias (superficie, color y margen) para su registro, posteriormente se realizó un examen directo del margen de las colonias con azul de algodón, para la observación de las características de los clamidoconidios (forma, distribución en la célula suspensor y número). Además se determinó la termotolerancia a 45°C en agar papa dextrosa.

- Identificación de dermatofitos

Los aislados obtenidos en ADS y ADS con cicloheximida y cloranfenicol, con características morfológicas de dermatofitos, fueron inoculados en medios diferenciales: agar urea de Christensen (AUC), agar tierra pelos (ATP) y agar avena sales (AAS).

Agar tierra pelos

A partir de un cultivo de 7 días en ADS, se tomó un pequeño fragmento de la colonia y se colocó sobre la superficie del ATP, se incubaron a 28°C durante 7 días. Se hizo una descripción de la morfología de las colonias crecidas en ATP y AAS y se realizó un examen directo con azul de algodón de las colonias y del pelo para observar las estructuras de conidiación y la formación del órgano perforante de los dermatofitos.

Agar urea

Se utilizaron tubos de AUC que contienen rojo de fenol como indicador de pH. Cada aislado se inoculó por picadura, se incubó a 28°C de 7 a 14 días. La principal utilidad de este medio es que ayuda a diferenciar a *T. mentagrophytes* (ureasa (+)) de *T. rubrum* (ureasa (-))

- Prueba de sensibilidad: microdilución en caldo (M-27 A3 y M-38 A2)

Se utilizó el método de microdilución en caldo en base a las indicaciones del documento M27-A3 y M38-A2 del CLSI ^(21, 22).

- Preparación de las soluciones madre

Antifúngicos: amorolfina, bromuro de cetrimonio, fluconazol e itraconazol

La preparación de la solución madre para cada uno de los antifúngicos es de 100 veces mayor a la concentración más alta de cada uno de ellos (cuadro 13). Cada antifúngico se disolvió de acuerdo a su naturaleza de solubilidad (agua milli-Q (MQ) y dimetil sulfóxido (DMSO)). Posteriormente se esterilizaron mediante filtración (unidades filtro de 0.22µm). Se almacenaron en alícuotas a -20° C.

Cuadro 13. Concentraciones de los antifúngicos estudiados.

Antifúngico soluble en agua	Concentración (µg/mL)
Bromuro de cetrimonio	0.03-16
Fluconazol	0.125-64
Antifúngico insoluble en agua	Concentración (µg/mL)
Amorolfina	0.03-16
Itraconazol	0.03-16

- Preparación de las placas

A partir de la solución madre de cada antifúngico se prepararon diluciones siguiendo las indicaciones del CLSI (cuadro 14 y cuadro15) ^(21, 22).

Se utilizaron placas estériles de 96 pozos de fondo cóncavo, las cuales tienen 12 columnas y 8 filas. En los pozos de la columna No.1 se depositaron 100 µL de la concentración mayor del antifúngico; y diluciones decrecientes sucesivas hasta la columna 10, la cual contiene la menor concentración. Los pozos de la columna 11 son el control de crecimiento y el 12 el control de esterilidad, los cuales se llenan con medio RPMI 1640. Se almacenaron a -20 °C.

Cuadro 14. Esquema para las diluciones de antifúngicos solubles en agua.

Tubo	Concentración (µg/mL)	Sol. madre	Volumen (mL)	Medio *RPM I (mL)	Concentración intermedia (µg/mL)	Concentración final 1:10 (µg/mL)
1	5120	1	1.0	7	650	64
2	640	1	1.0	1.0	320	32
3	640	1	1.0	3.0	160	16
4	160	3	0.5	1.0	80	8
5	160	3	0.5	1.5	40	4
6	160	3	1.0	3.5	20	2
7	20	6	0.5	1.0	10	1
8	20	6	0.5	1.5	5	0.5
9	20	6	1.0	3.5	2.5	0.25
10	2.5	9	0.5	1.0	1.25	0.125

*"Roswell Park Memorial Institute"

Cuadro 15. Esquema para las diluciones de antifúngicos insolubles.

Tubo	Concentración (µg/mL)	Sol. madre	Volumen (mL)	Solvente (mL) *DMSO	Concentración intermedia (µg/mL)	Concentración final 1:100 (µg/mL)
1	1600	1			1600	16
2	1600	1	0.5	0.5	800	8.0
3	1600	1	0.5	1.5	400	4.0
4	1600	1	0.5	3.5	200	2.0
5	200	4	0.5	0.5	100	1.0
6	200	4	0.5	1.5	50	0.5
7	200	4	0.5	3.5	25	0.25
8	25	7	0.5	0.5	12.5	0.125
9	25	7	0.5	1.5	6.25	0.0625
10	25	7	0.5	3.0	3.13	0.0313

*Dimetil sulfóxido

- Preparación del inóculo

A partir de cada aislado levaduriforme crecido en ADS, durante 24 h a 30°C, se preparó una suspensión en solución salina a una concentración de 1×10^6 UFC/mL.

Para los dermatofitos, se crecieron en agar lactrimel (Anexo 2), se incubaron a 28°C durante 7 días; sobre la colonia se depositó 1 mL de solución salina al 0.85% estéril. Los conidios se obtuvieron raspando superficialmente la colonia con el asa micológica, la suspensión fúngica se recolectó con una pipeta Pasteur. Los conidios

se contaron en una cámara de Neubauer y se preparó una suspensión de 1×10^6 UFC/mL. Se agito durante 15 segundos con el vortex.

- Inoculación de las placas

De cada uno de los inoculos antes preparados se realizó una dilución en RPMI para obtener una concentración final de 1×10^3 conidios/mL. La distribución en la placa se realizó de la filas C a la H. En las filas A y B se depositaron 100 μ L de una suspensión de las cepas de control de calidad del método, *Candida parapsilosis* ATCC 29019 y *Candida krusei* ATCC 6258, respectivamente. En la columna 12 se depositaron 100 μ L de caldo RPMI para antifúngicos solubles. Para los antifúngicos insolubles 100 μ L de caldo RPMI más DMSO al 1%. Las placas se incubaron a 35°C durante 48 h.

- Lectura de las placas

La lectura se realizó de manera visual con un espejo invertido, para determinar la CMI, verificando la ausencia del crecimiento en la columna 12 y crecimiento en la columna 11. Los resultados de CMI se compararon con los puntos de corte establecidos en el documento M27 A-3 para levaduras ^(21, 59). En el caso de los hongos filamentosos la incubación de las placas se llevó hasta 7 días, con revisión diaria. Las CMI obtenidas se compararon con los puntos de corte descritos en el documento M38 A-2 ⁽²²⁾.

- Análisis estadístico

La determinación de los porcentajes, medias y la prueba exacta de Fisher de dos colas se llevó a cabo mediante el programa prisma 60. Estas pruebas fueron aplicadas para diferenciar el intertrigo entre los géneros (valor de significancia: $p < 0.5$).

5. Resultados

De un total de 359 pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna por diversas patologías, solamente 21 (5.8%) presentaron intertrigo en diversas localizaciones anatómicas. Veinte de los pacientes estaban afectados en los grandes pliegues y uno en pequeños pliegues. Doce fueron mujeres (57%) y 9 hombres (43%) (Fig.5) esta diferencia no fue significativa. El rango de edad de los pacientes fue de 23 a 87 años con una promedio de ± 62.7 . En la Fig. 6 se muestra la imagen de cuatro de los pacientes con intertrigo: dos de pliegues submamarios, uno interdigital y uno inguinal, con diverso grado de afectación. En un caso (LMM 50-12) se aprecia el uso de sonda Foley que fue uno de los factores de riesgo que presentó ese paciente.

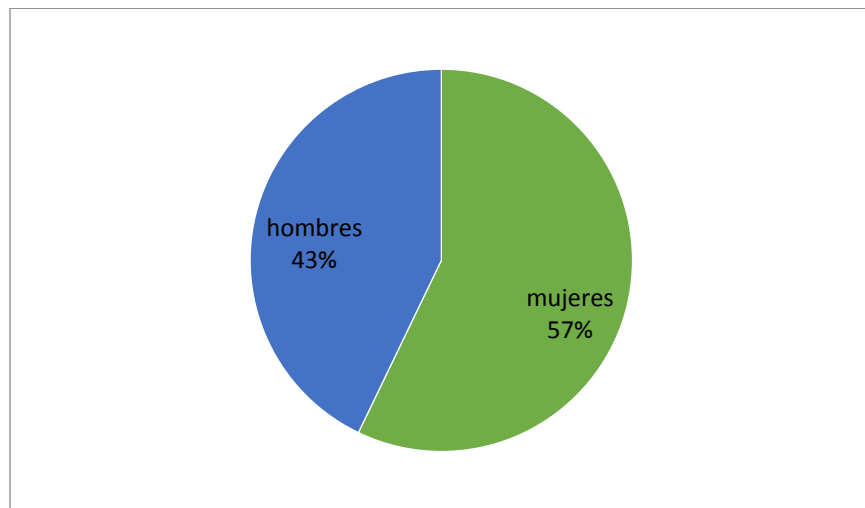


Fig.5. Distribución del intertrigo por género del paciente.

De los 21 pacientes 14 (66.7%) presentaron intertrigo de etiología fúngica, localizado a diversos pliegues. Los pliegues afectados más comúnmente fueron el inguinal en siete casos (46.7%), seguido del submamario en tres casos (20%). En un caso se observó afección de dos pliegues (interglúteo y axilar) (cuadro 16).



Fig. 6. Localizaciones anatómicas del intertrigo en cuatro pacientes: A) submamario, caracterizado por una placa con descamación blanquecina, fisuras, en el margen se observan pústulas (LMM 01-13). B) interdigital, con maceración, escamas blanquecinas y algunas fisuras (LMM 06-13). C) inguinal, con eritema intenso, maceración, piel denudada y escamas pigmentadas de tonalidad marrón en el margen y con sonda Foley (LMM 50-12). D) inguinal con placa eritematosa y maceración intensa, piel denudada, pústulas centrales y satélites, edema en prepucio (flecha) (LMM 02-13).

Cuadro 16. Localización anatómica del intertrigo de etiología fúngica en 14 pacientes.

Pliegue	No. de pacientes
Inguinal	7
Submamario	3
Interglúteo	2
Interdigital	1
Subabdominal y axilar	1

De las escamas procesadas de cada paciente con las dos sustancias aclarantes; con ambas técnicas en 15/21 pacientes se evidenció la estructura parasita (levaduras, pseudohifas e hifas) dependiendo del agente causante de intertrigo; con la adición de DMSO- tinta azul Parker las estructuras se apreciaron con mejor definición y pigmentadas (Fig. 7 A, 7 C). En la figura 7 se presentan los exámenes directos de las escamas de 4 de los pacientes, con diferenciación de las estructuras parásitas.

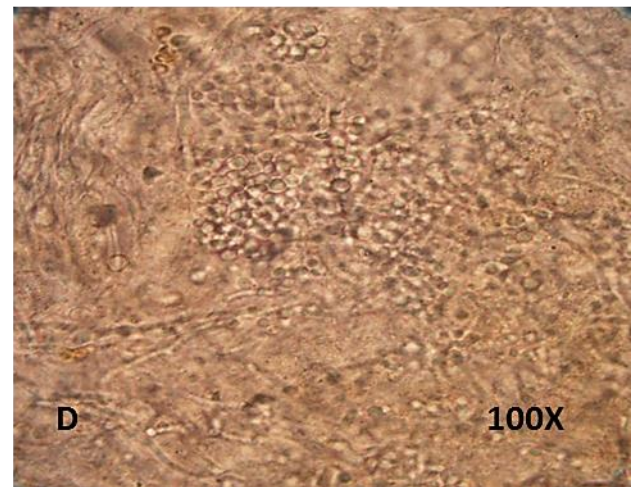
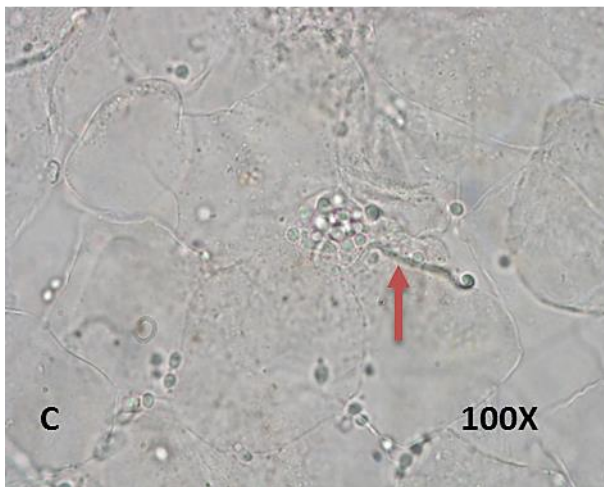
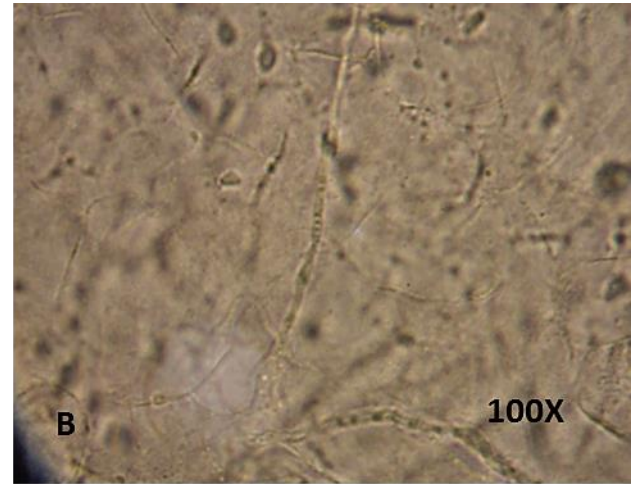
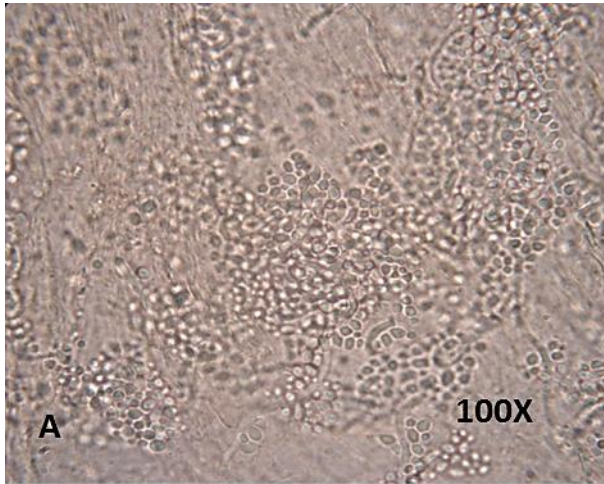


Fig. 7. Examen microscópico de las escamas procesadas con KOH y KOH-DMSO-tinta azul Parker. A) levaduras numerosas, pseudohifas e hifas gruesas; B) hifas largas, hialinas y gruesas; C) levaduras e hifas hialinas (flecha), cortas; D) cúmulos de levaduras e hifas delgadas y ramificadas.

Los cuatro medios de cultivo fueron de utilidad para el aislamiento de los hongos levaduriformes y filamentosos. Con el CHROMagar *Candida*[™] se identificó presuntivamente 11/13 aislamientos levaduriformes del género *Candida*; mientras que con Brillante *Candida*[®] fueron 8/13 que correspondieron a *C. albicans*. En la Fig. 8, se aprecia que en ambos medios cromógenos *C. albicans* presentó colonias de color verde semejante al esmeralda (17-5641)²⁴, en cambio la tonalidad en Brillante *Candida*[®] fue verde oscuro (“comfrey” 18-6216)²⁴.

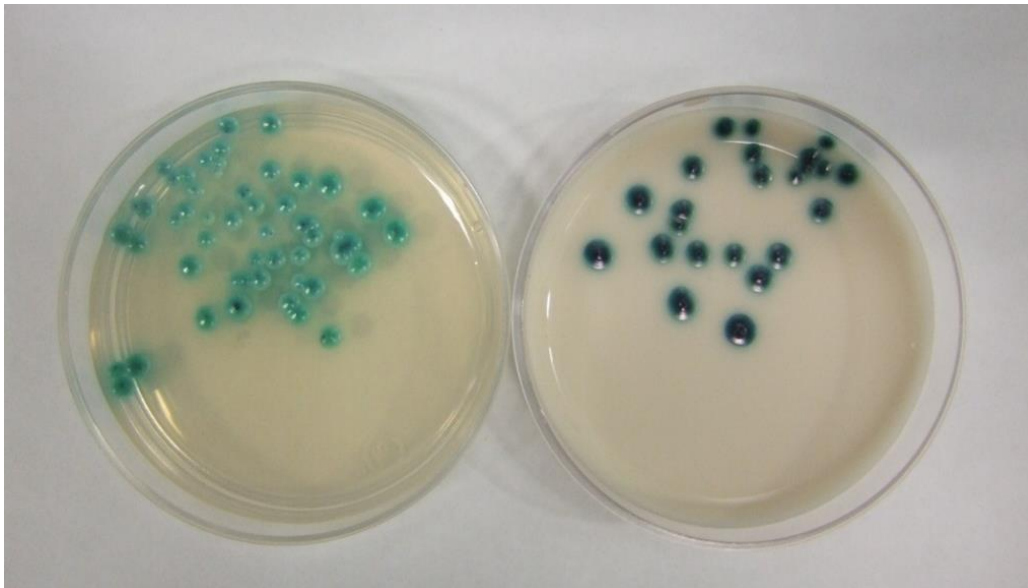


Fig. 8. Colonias de color verde brillante en CHROMagar *Candida*[™] (esmeralda 17-5641)²⁴ y colonias verde oscuro (“comfrey” 18-6216)²⁴ en Brillante *Candida*[®] (LMM11-13).

En el medio CHROMagar *Candida*[™] de la muestra del paciente LMM 17-13 se obtuvo una asociación de dos especies levaduriformes: colonias de color lila y otro de aspecto rugoso de color azul plácido (15-3920)²⁴, mientras que en ADS se observaron colonias de aspecto cerebriforme de color crema. Al separarlas en el medio cromógeno, se evidenciaron dos colonias, una de tonalidad gris-verdoso, de aspecto seco y cerebriforme, que correspondieron a *Trichosporon asahii* y otra colonia cremosa de color violeta (16-3320)²⁴ que se identificaron como *C. glabrata* (Fig 9).

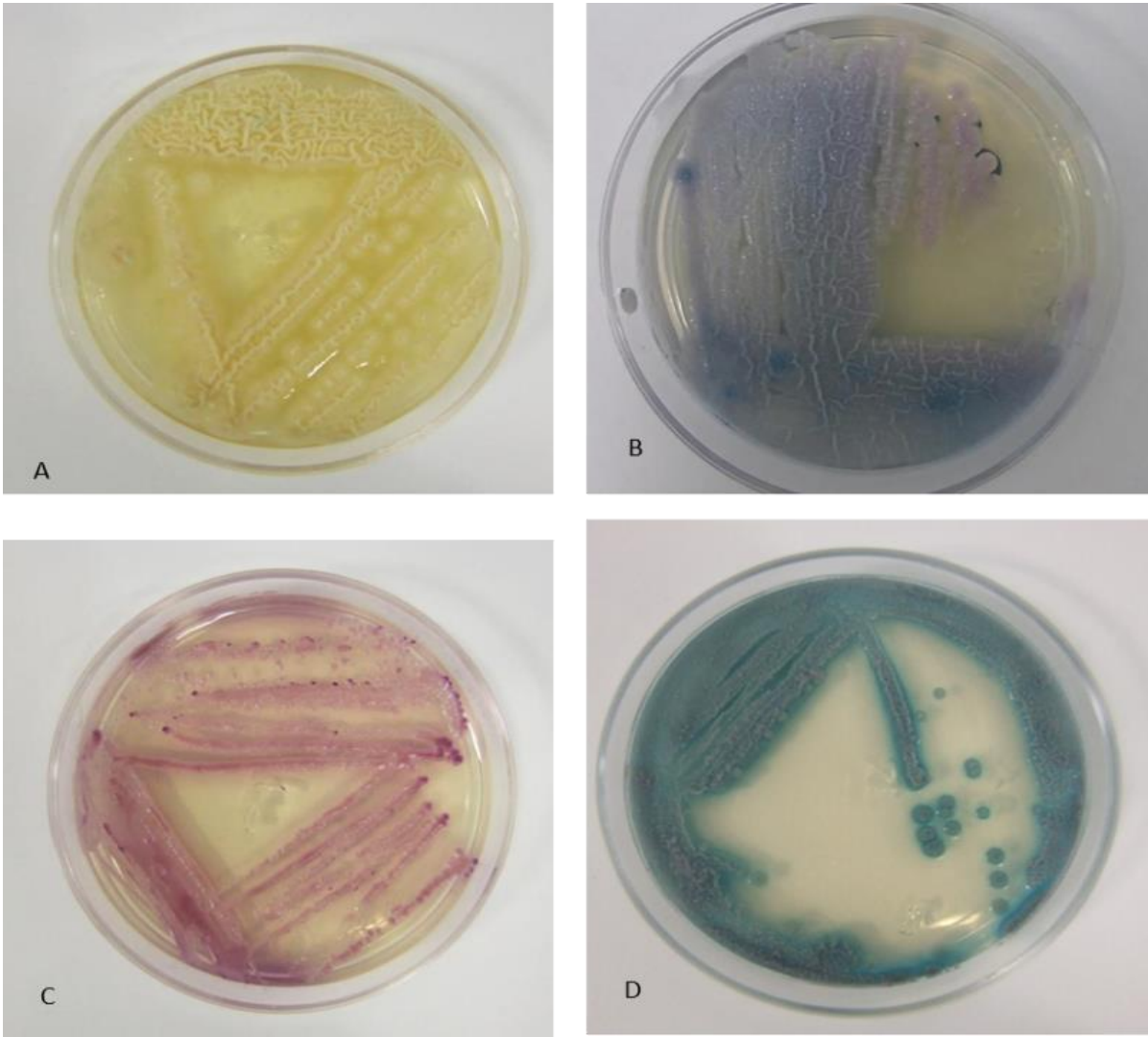


Fig. 9. Asociación de dos levaduras en el medio ADS (A) y en CHROMagar *Candida*[™] (B). En la figura C y D su separación una colonia violeta (16-3320)²⁴ y una gris-verdoso.

En la Fig. 10 se muestra las características microscópicas de 4 aislados crecidos en agar tabaco, que correspondieron a *C. albicans*, en la Fig. 10 A se observan cúmulos de levaduras y en las otras tres imágenes (Fig. 10 B, C, D) clamidoconidios con diferente disposición y número.

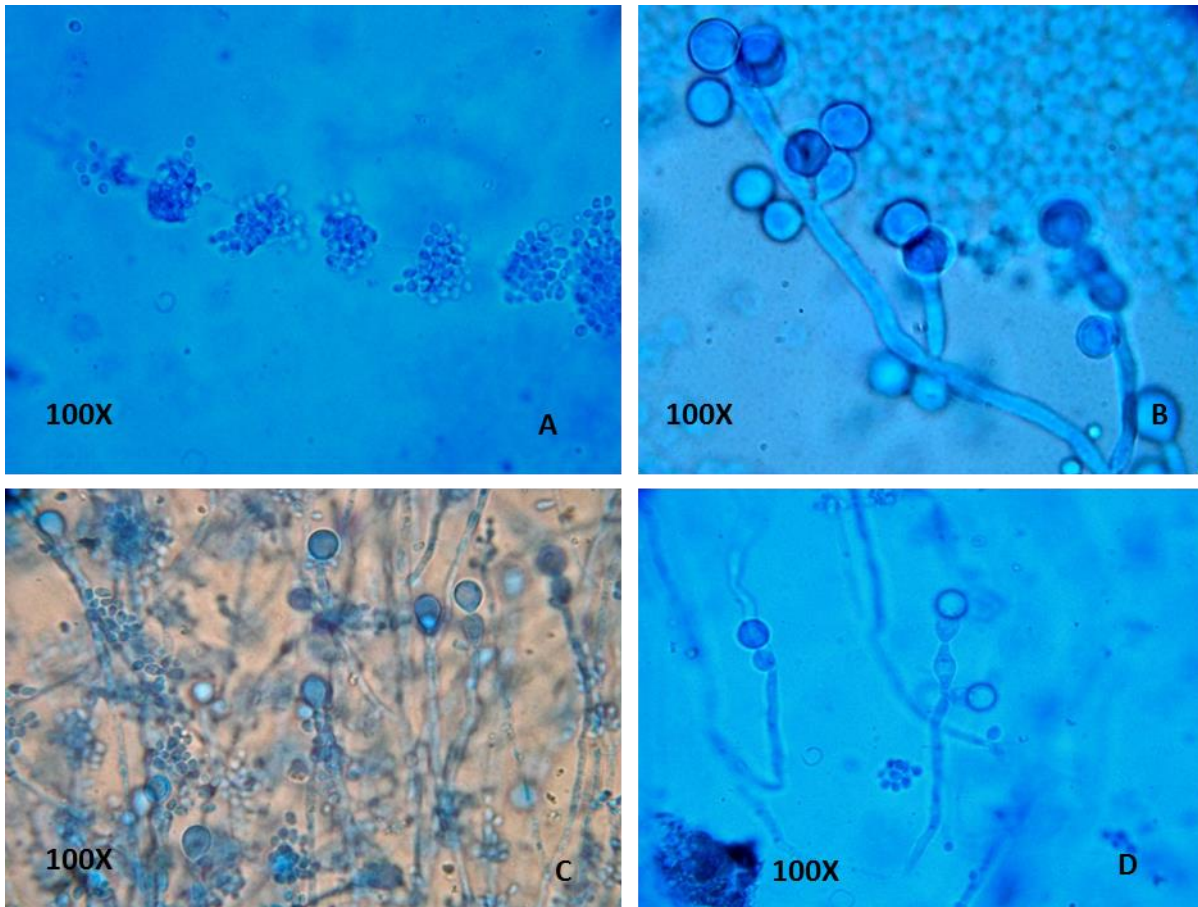


Fig.10. Estructuras microscópicas observadas en agar tabaco; A) cúmulos de levaduras en cada intersección a lo largo de la pseudohifa (LMM15-13). B) clamidoconidios dispuestos en pares, alternadamente sobre la hifa (LMM02-13). C) Clamidoconidios apicales; únicos sobre la pseudohifa larga (LMM12-13). D) Hifa corta con dos cuerpos suspensores, sobre los cuales se observan clamidoconidios apicales (LMM16-13).

En la Fig. 11 y 12 se muestra la imagen de la prueba para la identificación de dos de las especies de *Candida* no *albicans* mediante el sistema RapID Yeast Plus™. Dependiendo de la especie de la levadura se observa un cambio en el color por el indicador de pH.

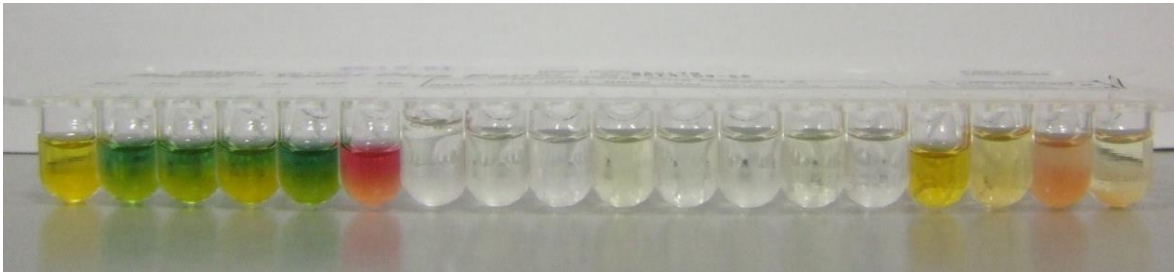


Fig. 11. RapID Yeast Plus™. *Candida glabrata* (LMM17-13)

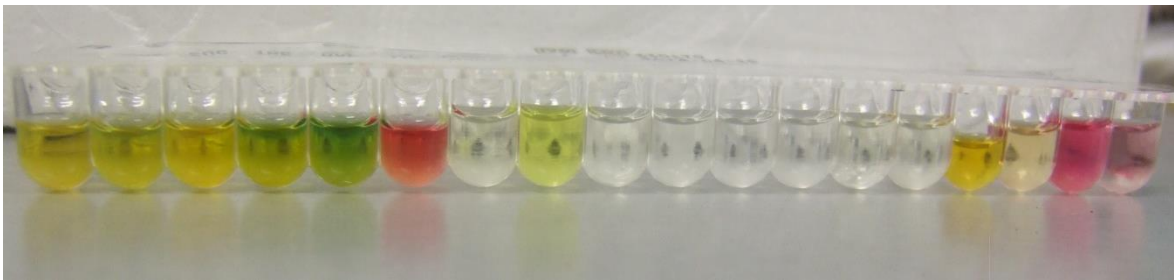


Fig 12. RapID Yeast Plus™. *Candida tropicalis* (LMM13-13)

Los hongos filamentosos aislados en ADS presentaron colonias blancas de aspecto algodonoso, con un color amarillo al reverso de la colonia, que después de las pruebas de identificación realizadas correspondieron a *Trichophyton rubrum*, uno obtenido de un paciente con intertrigo interdigital (LMM06-13) (Fig. 13). En agar lactrimel se observaron las colonias blancas, de aspecto algodonoso y con pigmento rojo difundido al medio y microscópicamente conidios piriformes, dispuestos de manera alterna a lo largo de la hifa conidiógena (Fig. 14).

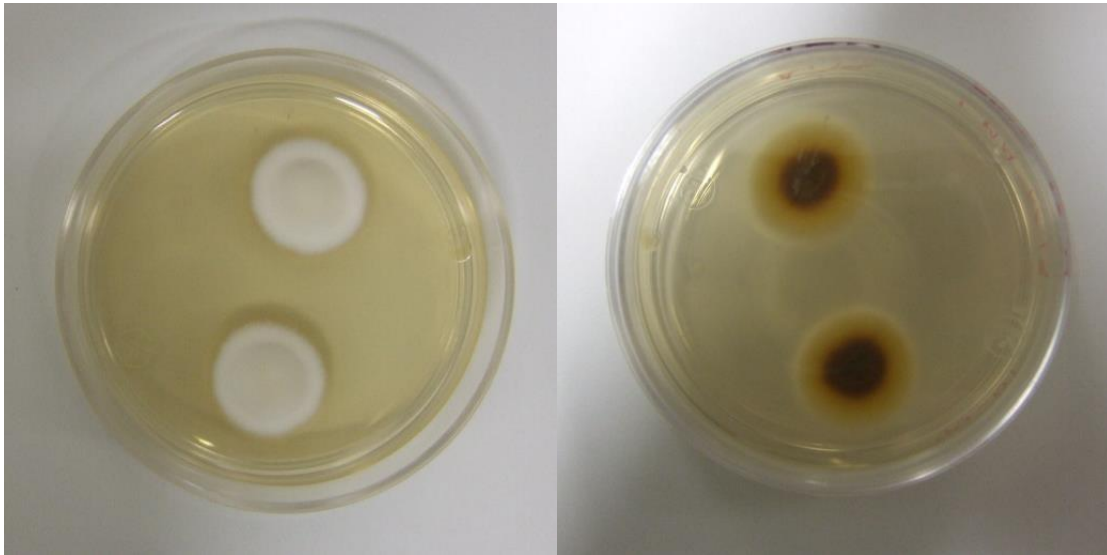


Fig. 13. *Trichophyton rubrum* (LMM06-13). Colonias blancas algodonosas, que al reverso de ADS presentan un color amarillo en la periferia y marrón al centro.

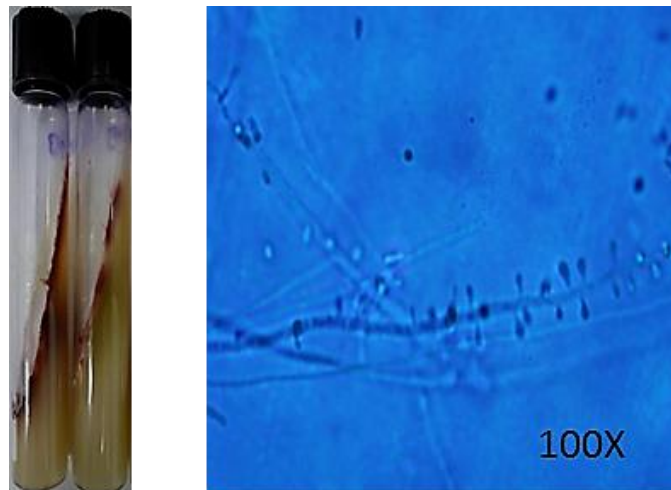


Fig. 14. *Trichophyton rubrum*. Colonias crecidas en agar lactrimel en donde se observan colonias blancas algodonosas, con un color rojo-vino difundido al medio y microscópicamente se observan conidios piriformes en disposición alterna a lo largo de la hifa (100X).

En la Fig. 15 A, se muestra el crecimiento de *T. rubrum* sobre ATP, donde se aprecia una colonia algodonosa de color blanco al centro y un borde de color rojo en la periferia. Fig.15 B, muestra microscópicamente un pelo sin perforación de la

cutícula, rodeado por hifas hialinas, con conidios piriformes dispuestos de manera alterna.

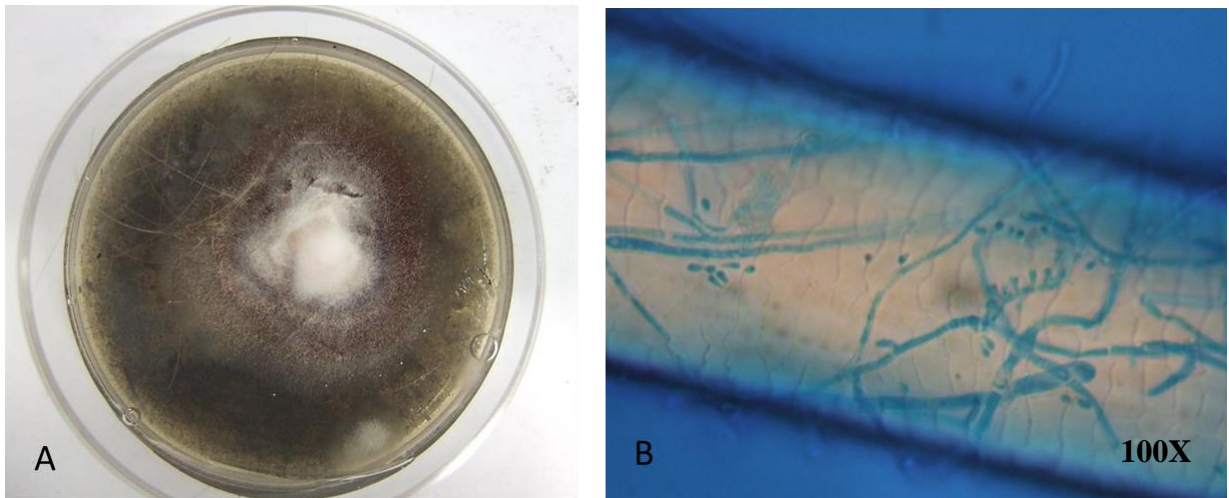


Fig. 15 *Trichophyton rubrum*. A) crecimiento en ATP en la que se observa una colonia blanca algodonosa con un contorno de color rojo. B) Pelo teñido con azul de algodón en el que se muestra el crecimiento de hifas y conidios de *T. rubrum*, rodeando al pelo (100X).

De los 15 aislados, 13 (86.7 %) correspondió a hongos levaduriformes y dos (13.3%) a hongos filamentosos. De los levaduriformes el 53.3% se identificó como *Candida albicans* y el 13.3% como *Candida glabrata*.

En la Fig. 16 se presenta la identificación de los aislamientos fúngicos obtenidos de pacientes con intertrigo. De los hongos filamentosos solo se aislaron dos dermatofitos, que después de las pruebas diferenciales se identificaron como *T. rubrum*.

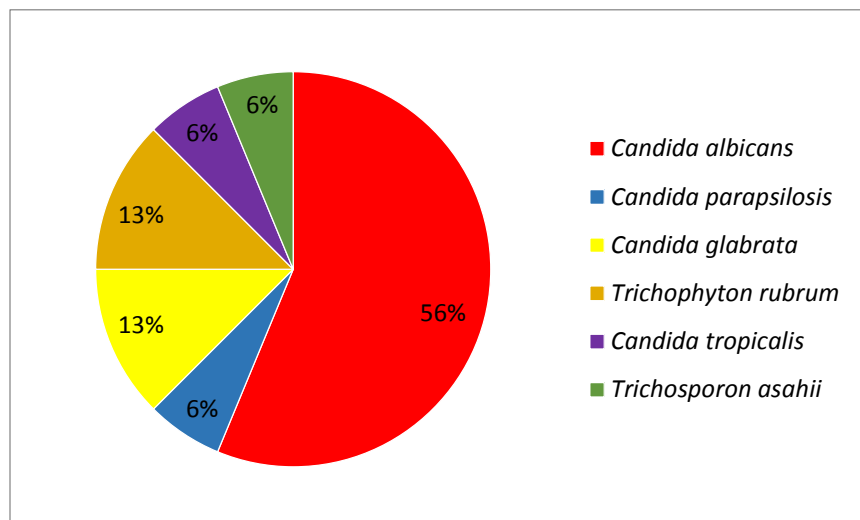


Fig. 16. Distribución de los aislamientos obtenidos de los pacientes con intertrigo de etiología fúngica.

En el cuadro 17 se muestra la relación entre los factores de riesgo, la distribución anatómica y el agente causal de intertrigo. Los factores de riesgo en cada uno de los pacientes fueron múltiples, sin embargo algunos fueron predominantes, como la obesidad, la DM-2 y el uso de dispositivos como la sonda Foley en 5/15. La mayoría de los aislados fueron levaduriformes, principalmente especies del género *Candida*, de las cuales *C. albicans* se aisló en 8 (56%) muestras procesadas. El pliegue que presentó la mayor afectación fue el inguinal, seguido del submamario.

En el cuadro 18 se presenta los resultados de la CMI de los cuatro antifúngicos estudiados frente a los 15 aislados. Los valores de CMI se compararon con los criterios de sensibilidad, sensibilidad dosis dependiente y resistente. Siete de los 15 aislados presentaron resistencia a amorolfina con valores de CMI de 4 a 16 µg/mL. Uno de los aislados de *C. albicans* (LMM12-13) presentó multiresistencia a AMR, ITZ y FLZ con una CMI de 16 y 64 µg/mL, respectivamente.

Cuadro 17. Relación entre agente etiológico localización y factor de riesgo.

Clave	Agente etiológico	Localización	Factores de riesgo
LMM01-13	<i>C. albicans</i>	Submamario	DM-2, hepatopatía crónica
LMM02-13	<i>C. albicans</i>	Ingle	Cáncer de colon, incontinencia urinaria
LMM04-12	<i>C. parapsilosis</i>	Ingle	Sonda Foley, pancreatitis
LMM50-12	<i>C. glabrata</i>	Ingle	DM-2, sonda Foley, obesidad
LMM06-13	<i>T. rubrum</i>	Interdigital en los pies	Obesidad, celulitis en pierna derecha
LMM11-13	<i>C. albicans</i>	Submamario	Obesidad, aplicación de esteroides
LMM12-13	<i>C. albicans</i>	Ingle	Incontinencia urinaria, multinfarto cerebral
LMM13-13	<i>C. tropicalis</i>	Ingle	DM-2, psoriasis pustulosa
LMM14-13	<i>C. albicans</i>	Subabdominal	DM-2, obesidad, neuropatía obstructiva
LMM15-13	<i>C. albicans</i>	Submamario	DM-2, obesidad,
LMM16-13	<i>C. albicans</i>	Ingle	DM-2, obesidad, sonda Foley
LMM17-13	<i>C. glabrata</i>	Ingle	DM-2, sonda Foley,
LMM17-13	<i>T. asahii</i>	Ingle	DM-2, sonda Foley
LMM18-13	<i>T. rubrum</i>	Interglúteo	No tiene
LMM19-13	<i>C. albicans</i>	Interglúteo y axila	Sonda Foley, inmovilidad Meningoencefalitis viral

Cuadro 18. Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g/mL}$) obtenida en los antifúngicos frente a los aislados.

Clave	Especie	BRC	AMR	FLZ	ITZ
LMM01-13	<i>C.albicans</i>	0.5	16	0.125	0.03
LMM02-13	<i>C.albicans</i>	0.5	16	0.125	0.03
LMM50-12	<i>C.glabrata</i>	0.5	4	0.5	0.25
LMM 11-13	<i>C.albicans</i>	0.5	2	0.125	0.03
LMM 12-13	<i>C.albicans</i>	0.5	16	64	16
LMM 13-13	<i>C.tropicalis</i>	0.25	16	0.25	0.25
LMM 14-13	<i>C.albicans</i>	0.5	0.5	0.125	0.03
LMM 15-13	<i>C.albicans</i>	0.5	16	0.125	0.03
LMM 16-13	<i>C.albicans</i>	0.5	2	0.125	0.03
LMM17-13	<i>C. glabrata</i>	0.25	1	4	1
LMM 17-13	<i>T.asahii</i>	0.5	0.5	4	0.5
LMM 19-13	<i>C.albicans</i>	0.25	16	0.25	0.25
LMM 06-13	<i>T.rubrum</i>	0.5	0.03	4	0.125
LMM 18-13	<i>T. rubrum</i>	0.03	2	0.25	0.125
Media		0.412	7.716	5.571	1.334

Nota. Los números en rojo indican valores de resistencia.

En la Fig. 17 se presenta la actividad de cada uno de los antifúngicos. De los 15 aislados, siete de ellos presentaron resistencia a amorolfina. De los ocho aislados de *C. albicans* cinco de ellos mostraron resistencia a amorolfina. Por otro lado, el bromuro de cetrimonio mostró una buena actividad (CMI 0.03 a 0.05 $\mu\text{g/mL}$) frente a todos los aislados.

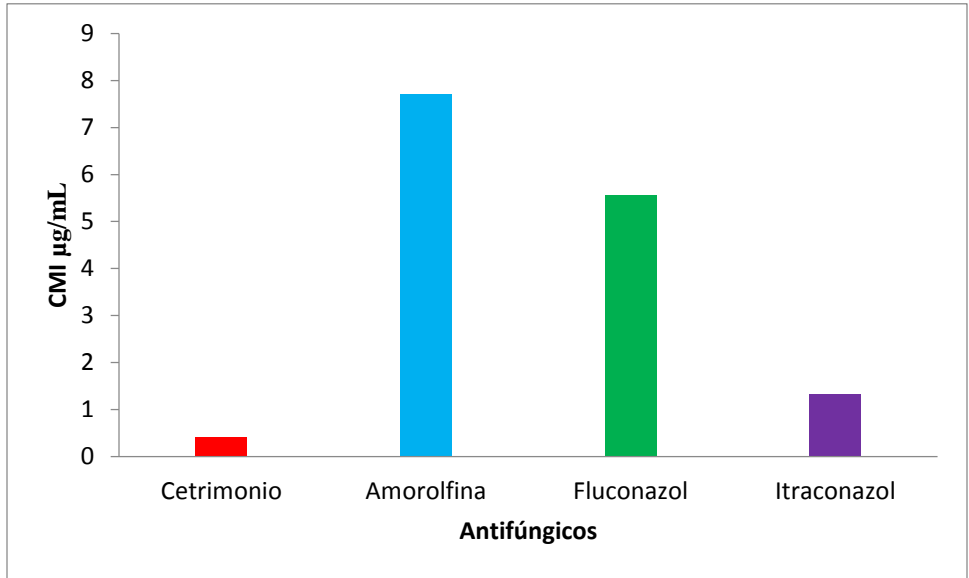


Fig. 17. Bromuro de cetrimonio con la más baja CMI comparada con amorolfina, fluconazol e itraconazol.

En la Fig. 18 se muestra una placa de microdilución con la baja actividad de la amorolfina sobre *C. albicans*, fila D, con CMI $\geq 16\mu\text{g/mL}$.

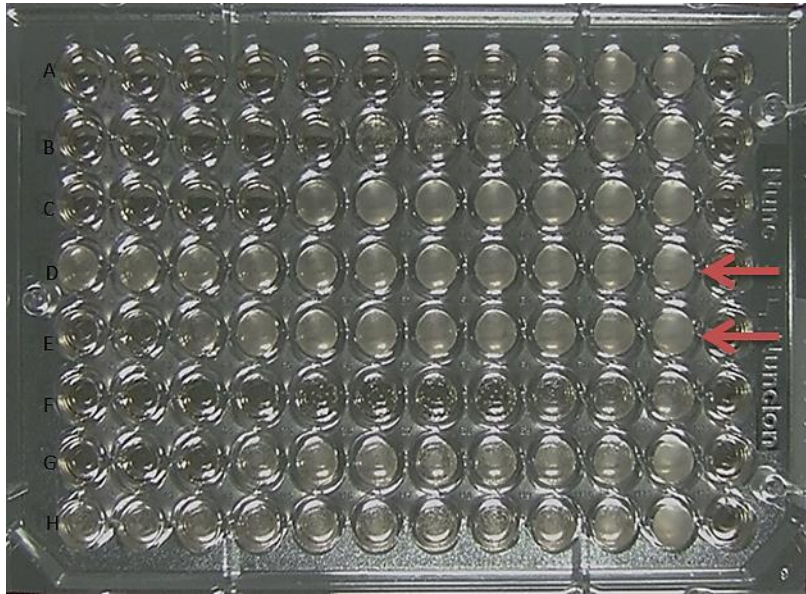


Fig. 18. Placa de amorolfina, en donde las flechas señalan dos aislados de *C. albicans* resistentes a amorolfina. D) CMI $\geq 16\mu\text{g/mL}$ y E) $8\mu\text{g/mL}$.

El bromuro de cetrimonio presentó una CMI (0.5 µg/mL) similar en cada uno de los aislados levaduriformes y filamentosos, como se muestran en la Fig. 19 y Fig. 20.



Fig. 19. Placa de bromuro de cetrimonio frente a los aislados levaduriformes

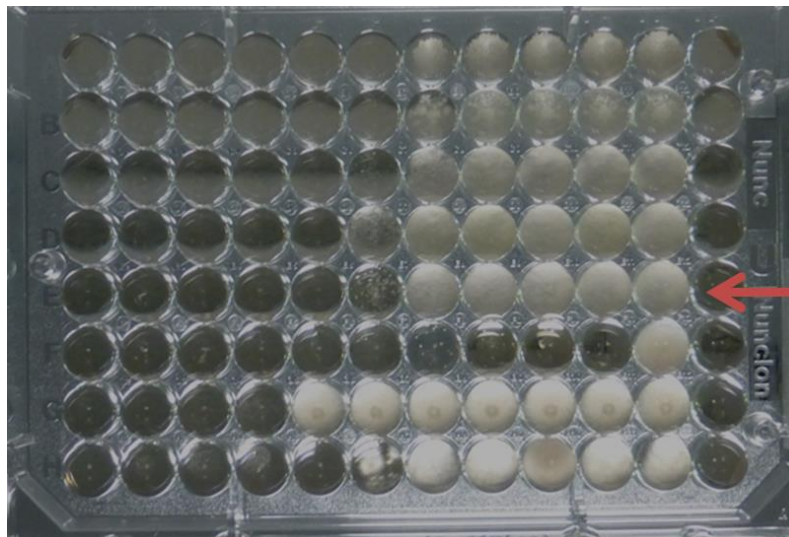


Fig. 20. Bromuro de cetrimonio frente a los aislados fúngicos, la flecha señala la sensibilidad de *T. rubrum*

En la Fig. 21 se muestra la actividad de AMR y CTR comparado con FLZ e ITZ, donde AMR presentó menor actividad frente a los aislados de *C. albicans* y en *C. tropicalis*; mientras que con las otras especies la actividad fue buena. En *T. rubrum* fue evidente la mejor actividad de ITZ.

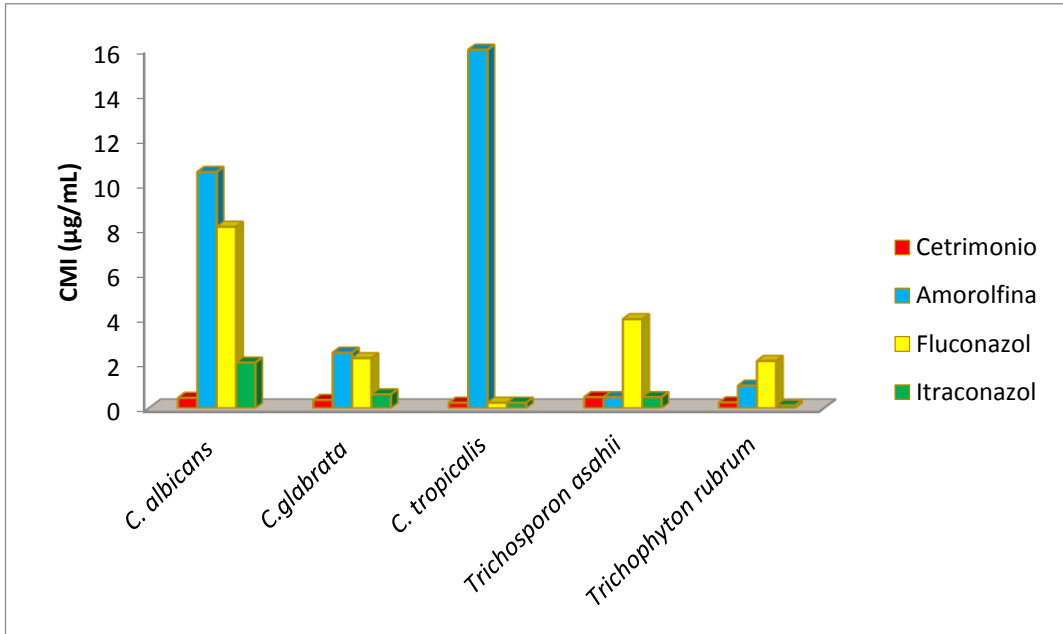


Fig. 21 Promedio de la CMI para cada uno de los aislados

6. Discusión

El intertrigo es un padecimiento que afecta los pliegues de la piel y las causas pueden ser variadas. De acuerdo con la revisión de Janniger, Morales, Wolf y Quiroz-Mejía, es una dermatosis asociada a pacientes que presentan diversas enfermedades inmunosupresoras o diferentes factores de riesgo ^(37, 55, 61). Estos autores reportaron que en pacientes hospitalizados afecta principalmente a mujeres. En 1974 Fitzpatrick *et al* ⁽²⁷⁾ en Estados Unidos, establecieron una incidencia de 6.7 pacientes por cada 1000 habitantes. En México se desconoce la incidencia de esta enfermedad, ya que son pocos los estudios realizados. En 1999, Arenas *et al* ⁽⁹⁾ establecieron una frecuencia de 5% de intertrigo inguinal del total de micosis superficiales estudiadas. En el presente trabajo se encontró una frecuencia de 5.8%, cifra que representa un aumento no significativo a pesar de que ha habido un incremento en los factores de riesgo.

De todos los factores de riesgo asociados a intertrigo, la obesidad de grado 2 es la principal causa, seguida de diabetes mellitus (DM2). La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la obesidad como una epidemia mundial. Debido a que su incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años, cuatro de cada diez personas presenta cierto grado de sobrepeso y dos tienen obesidad. Su importancia epidemiológica se debe principalmente a que participa activamente en la causa de múltiples enfermedades cardiovasculares, la DM2 y la hipertensión arterial. La obesidad se asocia en 3.2% a intertrigo ⁽¹⁹⁾. García-Solís *et al* ⁽²⁹⁾ en Toluca, Estado de México realizaron un estudio de obesidad y dermatosis; los pacientes con obesidad presentaron alteración en la fisiología cutánea, principalmente en la regulación de la temperatura, aunado a que los pliegues de la piel son más numerosos y profundos, con mayor humedad y maceración. Estos factores pueden generar el aumento en la colonización de la piel por los hongos y bacterias; posteriormente desencadenan infecciones como el intertrigo candidósico o complicaciones bacterianas.

En los pacientes con DM2, los padecimientos dermatológicos se presentan entre el 30% y el 70%, en algún momento de la enfermedad ⁽²⁸⁾. En un estudio realizado en una clínica de Argentina en pacientes con DM2 y obesidad, Galdeano

et al ⁽²⁸⁾ reportaron que el 10% de los pacientes presentaron intertrigo y el 3.2% obesidad. El pliegue más afectado fue el submamario principalmente en el género femenino. Por otro lado, Fajre *et al* ⁽²⁵⁾ describieron que los pacientes con DM2 presentaron complicaciones cutáneo-mucosas, entre las que se encontraban onicomycosis (34.6%), tiña del cuerpo (11.1%) e intertrigo causado por hongos (1.1%). En cambio en este trabajo los factores de riesgo de los pacientes con intertrigo fueron principalmente DM2 en el 53.3%, obesidad en el 40% y el uso de dispositivos como la sonda de Foley en el 33.3% de los casos. No hubo diferencia significativa entre la afección de género, solo un discreto predominio del género femenino (12/21) y los pliegues más afectados fueron el inguinal (46.7%), seguido del submamario (20%), a diferencia de la publicación de Ingordo *et al* ⁽³⁶⁾ donde el 2.9% de los intertrigos fue interdigital.

Los medios cromógenos han sido utilizados desde hace dos décadas para la identificación de algunas de las especies de *Candida* ⁽⁵⁷⁾. De acuerdo con diversos autores el medio de CHROMagar *Candida*™ es el que ha resultado más confiable para la identificación presuntiva de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* ⁽³⁰⁾, aunque algunas requieren hasta 4 días de incubación y otras se pueden confundir entre sí ⁽³⁴⁾. En el presente estudio se identificaron presuntivamente nueve de las 13 levaduras aisladas. En cambio sobre Brillante *Candida*® las colonias de *C. albicans* presentaron un color verde oscuro (“comfrey” 18-6216) ⁽²⁴⁾ y fue la única especie que se pudo identificar de acuerdo al esquema de color del fabricante, ya que las especies *Candida* no *albicans* presentaron tonalidades de color muy parecido y fue difícil la identificación presuntiva; sin embargo, otros autores han reportado una concordancia entre ambos medios del 0.67 a 0.80% ⁽⁴⁾.

La etiología del intertrigo es variada y depende de la localización, los factores de riesgo y del género del paciente afectado. En 2001, Jing-Yi Lin *et al* ⁽³⁸⁾ realizaron un estudio en pacientes que presentaban intertrigo de los pies, causado principalmente por distintas bacterias como: *Pseudomonas aeruginosa* (55%) *Enterococcus faecalis* (41%) y *Staphylococcus aureus* (41%). Estos autores solo obtuvieron seis aislados fúngicos: *C. albicans* dos casos; *C. parapsilosis* dos casos; *Trichosporon spp.* un caso y *Trichophyton terrestre* un caso. En el 2010, Quiroz-

Mejía ⁽⁶²⁾ describió que *C. albicans* es el principal agente causal de intertrigo por hongos en el 26% de los pacientes con DM2; sin embargo otros autores en Japón ⁽⁴⁰⁾, Venezuela ⁽¹⁸⁾ y Jordania ⁽²⁾, demostraron que en pacientes ambulatorios el intertrigo fue causado principalmente por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Estas mismas especies también se han encontrado como colonizantes en pliegues de pacientes con dermatitis atópica y psoriasis ^(2, 40). En el 2009, Fajre ⁽²⁵⁾ describió como agentes principales a *T. rubrum* (63.3%), *T. mentragrophytes* (13.3%) y *C. albicans* (6.7%). En cambio en el presente trabajo se identificaron diferentes agentes etiológicos causantes de intertrigo, dentro de los cuales las levaduras representaron el 86.7%; las especies que predominaron fueron *C. albicans* (53.3%), seguida de *C. glabrata* (13.3%). En cinco casos *C. albicans* se aisló de intertrigo submamario (3/14) y de ingle (2/14) y *Trichosporon asahii* en un caso. Hallazgo similar al de otros autores ^(28, 61).

Aly en los años 70 señaló que de las infecciones causadas por dermatofitos, *Epidermophyton floccosum* fue el agente más común de intertrigo, seguido de *T. rubrum* y *T. tonsurans* ⁽⁵⁾. Por otro lado, en 2006, Bada del Moral *et al* ⁽¹¹⁾ reportaron una frecuencia del 0.63% (seis casos) de intertrigo inguinal de 958 pacientes del estado de Veracruz, donde el único hongos aislado fue *T. rubrum* y se presentó principalmente en hombres. En el presente estudio el único dermatofito causante de intertrigo fue *T. rubrum* obtenido de pacientes del género femenino.

Para el tratamiento del intertrigo se han utilizado múltiples fármacos en diversas presentaciones con resultados variables. En el 2008, Bilal ⁽¹⁴⁾ reportó un caso de una mujer de 34 años, con intertrigo intermamario y submamario causado por *Candida* y dermatitis atópica; el tratamiento utilizado fue el nitrato de isoconazol en combinación con valerato de diflucortolona durante 7 días y posteriormente imidazol tópico durante 3 semanas. En el 2009, Mareno y Goodman ⁽⁴⁸⁾ reportaron un caso de intertrigo submamario en una mujer de 58 años; los tratamientos que se recomendaron fueron el clotrimazol por 10 días, econazol por 14 días y miconazol de 10 a 14 días. Mistiaen ⁽⁵⁴⁾ en una recopilación sobre el intertrigo presentó diversos tratamientos descrito por otros autores y utilizados de acuerdo al agente etiológico

que lo causa; entre los antifúngicos se encuentra la anfotericina B, nistatina, candidicina, imidazol, miconazol y triazoles (fluconazol).

Diversos estudios han mostrado la variabilidad en la actividad *in vitro* de los antifúngicos sobre el crecimiento de los hongos causantes de infección en el humano ^(41, 69, 78). Li *et al* ⁽⁴¹⁾ mostraron la sensibilidad *in vitro* de la amorolfina contra los hongos causantes de dermatomicosis en pacientes chinos. La CMI contra dermatofitos varió de 0.01 a 0.08 µg/mL; en *T. rubrum* fue de 0.4 µg/mL; en *C. parapsilosis* de 0.5-16 µg/mL. En cambio, *C. albicans* requirió altas concentraciones del antifúngico (4-64 µg/mL) para inhibir el crecimiento de la levadura.

Yew-Kai *et al* ⁽⁷⁸⁾ probaron la eficacia *in vitro* de la amorolfina e itraconazol contra diferentes especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*; la CMI fue de ≤4mg/L. En el presente trabajo la amorolfina presentó baja actividad frente a los aislados levaduriformes, principalmente contra *C. albicans*, ya que los valores de CMI fueron altos (16 µg/mL) en 5/8 aislados, con lo cual podría decirse que presentaron resistencia contra este fármaco; mientras que la actividad de AMR contra *T. rubrum* fue buena en uno de los aislados (CMI 0.03).

El bromuro de cetrimonio es un surfactante o detergente indicado para el tratamiento de diversos procesos inflamatorios (dermatitis por contacto del área del pañal, eccema del pezón, escaras e infecciones de la piel). Torales-Serna ⁽⁶⁹⁾ realizó pruebas de sensibilidad *in vitro* a bromuro de cetrimonio en especies de *Fusarium*, las cuales mostraron una CMI de 2 µg/mL. Por el contrario, en el presente estudio la actividad del bromuro de cetrimonio mostró valores de CMI entre 0.25 a 0.5 µg/mL, tanto en hongos levaduriformes como en *T. rubrum*, lo cual refleja que tuvo una buena actividad para inhibir el crecimiento de estos hongos. En la literatura no existe ninguna publicación en relación al uso de bromuro de cetrimonio para el tratamiento de intertrigo micótico, pero en base a la actividad fungistática descrita en la ficha técnica se decidió comparar su actividad antimicótica *in vitro* en los aislados causantes de intertrigo.

Al comparar los resultados de amorolfina y bromuro de cetrimonio con la actividad de fluconazol contra los aislados de *Candida* y *T. rubrum*. El antifúngico

que mostró una mejor actividad fue el bromuro de cetrimonio, ya que ninguno presentó valores de CMI en parámetros que pudiéramos considerar de resistencia. En cambio, el 42.8% de los aislados fue sensible a fluconazol (CMI 0.125µg/mL) y el 85.7% a itraconazol. Este último hallazgo ha sido evidenciado por otros investigadores ^(3, 26). Sin embargo la resistencia observada a fluconazol fue de 28.6% mayor a la descrita por Halley en el 2008 (1.3%) ³¹, mientras que con itraconazol la resistencia fue de 14.3%, valor mayor al descrito por Hernández-Galván ⁽³²⁾ (2012) para *C. glabrata* (3.6%), *C. tropicalis* (2.7%) y menor para *C. albicans* (26.4%). En el 2009, Albulquerque *et al* ⁽³⁾ reportaron una resistencia a fluconazol de 92.3% en *C. albicans*, 85.7% en *C. glabrata*, 100% en *C. parapsilosis* y 80% en *C. tropicalis*.

En el presente trabajó se utilizaron 4 antifúngicos, dos de uso frecuente para el tratamiento contra hongos fluconazol e itraconazol y dos de nueva introducción el bromuro de cetrimonio y la amorolfina. El antifúngico más efectivo y que presentó CMI más baja fue el bromuro de cetrimonio. Por lo cual es el antifúngico recomendado para el tratamiento del intertrigo.

7. Conclusiones

1. La frecuencia de intertrigo fúngico en los pacientes estudiados fue del 5.8%.
2. El pliegue inguinal fue la región anatómica más afectada independiente del agente causal.
3. Los factores más comúnmente asociados al intertrigo fue la obesidad, DM2 y el uso de sonda Foley.
4. *Candida albicans* fue el principal agente causal de intertrigo.
5. CHROMagar *Candida*[™] fue de utilidad para la rápida identificación presuntiva y asociación de algunas levaduras.
6. La resistencia *in vitro* de los aislamientos frente a los triazoles fue elevada (FLZ 28.6%, ITZ 14.3%), mientras que la efectividad de amorolfina fue nula.
7. El bromuro de cetrimonio podría ser una buena alternativa para el tratamiento de intertrigo de etiología fúngica.

8. Anexo 1. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AAS	Agar avena sales
ADS	Agar dextrosa Sabouraud
AMR	Amorolfina
ATP	Agar tierra-pelos
AUC	Agar urea de Christensen
CC	Control de calidad
CE	Control de crecimiento
CLSI	Instituto de estándares en laboratorios clínicos
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CTR	Bromuro de cetrimonio
DM2	Diabetes mellitus 2
DMSO	Dimetilsulfóxido
FLZ	Fluconazol
ITZ	Itraconazol
KOH	Hidróxido de potasio
µm	Micrometros
µm/mL	Microgramos por mililitro
mili-Q	Sistema de agua ultrapura
NaOH	Hidróxido de sodio
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
UFC/mL	Unidades formadoras de colonias por mililitro
MOPS	(3-[N-Morpholino] propanesulfonic Acid)

Anexo 2. Medios de cultivo y soluciones

1. Agar dextrosa Sabouraud (ADS)

Componentes	Cantidad
Peptona especial	10 g
Glucosa	20 g
Agar-agar	15 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

En 1000 mL de agua destilada agregar 65 g de ADS, calentar el medio hasta disolver el agar. Esterilizar durante 15 min a 121 °C y verter en cajas Petri.

2. Agar Dextrosa Sabouraud con antibióticos (ADS)

Componentes	Cantidad
Peptona de soya	10 g
Glucosa	20 g
Agar-agar	15 g
Cloranfenicol	50 mg
Actidiona(cicloheximida)	400 mg
Agua destilada	1000 mL

Preparación

En 1000 mL de agua destilada disolver 36 g del agar y calentar hasta disolver los componentes. Esterilizar durante 15 min a 121 °C y verter en cajas Petri.

3. Agar lactrimel (Borelli 1962)

Componentes	Cantidad
Harina de arroz	14 g
Leche descremada	14 g
Miel	7 g
Agar	15 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

Disolver los ingredientes en 1000 mL de agua destilada, y llevar a ebullición. Esterilizar durante 15 min a 121 °C y verter en cajas Petri o en tubos.

4. Medio RPMI 1640

Componentes	Cantidad
RPMI 1640	10.40 g
Buffer MOPS	34.53 g
Agua mili-Q	1000 mL

Preparación

- Disolver el MOPS y el RPMI 1640 en el agua mili-Q, agitando hasta su completa disolución. Ajustar el pH a 7.0 utilizando NaOH al 1 M y aforar a 1000 mL.
- Esterilizar por filtración (unidades filtro 0.2 µm)
- Mantener a -4°C

5. Agar tierra pelos

Componentes	Cantidad
Glucosa	5 g
Extracto de levadura	0.9 g
Tierra	20 g
Pelo	Los necesarios
Agar	15 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

Mezclar todos los componentes y llevar a ebullición. Esterilizar durante 15 min a 121 °C.

Dejar enfriar a unos 50 °C y agregar 1440 µL de una solución madre de estreptomicina de 30 mg/mL y 1000 µL de ciprofloxacina 50 mg/mL.

Nota. Esterilizar previamente la tierra tres veces en días subsecuentes. Los pelos también se esterilizan antes de su uso.

6. CHROMagar Candida™

Componentes	Cantidad
Cromopeptona	10 g
Glucosa	20 g
Mezcla cromógena	2.0 g
Cloranfenicol	0.5 g
Agar	15 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

Disolver 47.7 g del medio de cultivo en 1000 mL de agua destilada estéril, calentar, agitar constantemente hasta disolver completamente y llevar a ebullición durante dos min., finalmente verter en cajas Petri.

7. Agar Brillante Candida®

Componentes	Cantidad
Peptona	4.0 g
Mezcla cromógena	13.6 g
Ciprofloxacina	0.5 g
Agar	13.6 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

Disolver 31.2g del medio de cultivo en 1000 mL de agua destilada estéril, calentar, agitar constantemente hasta disolver completamente y llevar a ebullición durante dos min., dejar enfriar a 45 °C y adicionar el antibiótico y verter en cajas Petri.

8. Agar tabaco

Componentes	Cantidad
Tabaco natural	50 g
Bacto agar	13.6 g
Agua destilada	1000 mL

Preparación

Poner en ebullición 20 g de tabaco en agua destilada durante 30 min, filtrar en una gasa y aforar al volumen inicial, adicionar esta solución al Bacto agar™, calentar hasta disolver la mezcla, ajustar a un pH de 5, esterilizar durante 15 min a 121 °C, dejar enfriar y verter en cajas Petri.

9. Agar avena-sales (agar Witzmann y Sliva Hunter)

Componentes	Cantidad
Sulfato de magnesio $MgSO_4$	1g
Di-potasio de fosfato $K_2 HPO_4$	1.5g
Nitrato de sodio $NaNO_3$	1g
Avena	10g
Agar	18g
Agua destilada	100 mL

Preparación

Calentar la avena en 200 mL de agua durante 20 min, sin llegar a ebullición. Disolver las sales y el agar en el resto del agua.

Mezclar el agar-sales con la avena y llevar a ebullición.

Esterilizar a 121°C durante 15 min. Verter en cajas Petri.

10. Hidróxido de sodio (NaOH) 1M

Componentes	Cantidad
NaOH	40.8g
Agua destilada	1000mL

Preparación

En un vaso de precipitados de 1L, agregar el NaOH y aforar a 1L; agitar hasta disolución. Conservar en frascos cerrados a -4°C.

9. Bibliografía

1. Ajello L. Natural history of the dermatophytes and related fungi. *Mycopathol Mycol Appl* 1974; 53:93-110.
2. Abu-Elteen KH. Incidence and distribution of *Candida* species isolated from human skin in Jordan. *Mycoses* 1999;42:311-317.
3. Albulquerque C, Hermosilla G, Tapia C. distribución y susceptibilidad a fluconazol de levaduras del género *Candida* aisladas en pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Rev Chil Infect* 2009;26:433-439.
4. Alfonso C, López M, Arechavala A, Perrone MC, Guelfand L, Bianchi M. Identificación presuntiva de *Candida* spp. y de otras levaduras de importancia clínica: utilidad de Brilliance *Candida* agar. *Rev Iberoam Micol* 2010;27:90-93.
5. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S21-S25.
6. Anaisse E.J, Ginnis M.C, Pfaller M.R. Dermatophytes, 2003. *Clinical Mycology*. 1st, Elsevier Science, Philadelphia, 370-371.
7. Anane S, Chtouroub O, Chedib A, Kaouecha E, Belhadja S, Kallela K, Chaker E. Intertrigo interorteil à *Fusarium solani*. *J Mycol Méd* 2009;19:200-202
8. Arenas R. *Micología Medica Ilustrada*. 2014. Mc Graw Hill Education. México, 5ª Edicion.
9. Arenas R, Bonifaz A, Chávez G, Estrada R, López R y cols. Micosis superficiales. *Dermatol Rev Mex* 1999;43:80-88.
10. Arreaza F, González L, Moraleta I, Plaza M, Yépez E. Uso de la amorolfina tópica en forma de laca en pacientes con onicomiosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras). *Dermatol Venez* 2006;44:5-9.
11. Bada del Moral M, Arenas R. Intertrigo inguinal dermatofítico. Clínica y agentes causales en el puerto de Veracruz. *Dermatol cosmét méd quir* 2006; 4:163-168.
12. Badia M, Serviá L, Casanova JM, Monserrat N, Vilanova J, Vicario E, Rodriguez A, Trujillano J. Classification of dermatological disorders in critical

- care patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2013; 18:220.e1-220.e8.
13. Barnett J.A, Payne R.W, Yarrow D. *Yeast: Characteristics and identification*. Cambridge University Press. 2000. España. 3º Edición.
 14. Bidal D, Ozlem K. Treatment of candidal intertrigo with a topical combination of isoconazole nitrate and diflucortolone valerate. *J Compil* 2008;4:42-43.
 15. Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J, Sachett L, Rech L, Cestari TF. Skin manifestation of obesity: a comparative study *J Europ Acad Dermatol Venerol* 2011; 26:1220-1232.
 16. Cabañes J. Dermatofitosis: recientes avances. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S8-S12.
 17. Carter RL. *A dictionary of dermatologic terms*. 1992. 4º ed. London, Williams and Wilkins, pp 193.
 18. Cermeño JR. Mycoses at Hospital Universitario "Ruiz y Paéz", Ciudad Bolivar, Venezuela. *Invest Clin* 2005;46:37-42.
 19. Chasing O, Ortigoza J, Durante I. Seminario el ejercicio actual de la medicina: obesidad. 2007. UNAM.
 20. Colombo A, Padovan AC, Chaves G. Current Knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:682-696.
 21. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: Approved standard, 3rd ed. CLSI document M27-A3, 2008.
 22. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved standard. 2008. Vol. 28.
 23. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela J. ¿Pueden basarse las indicaciones de los antifúngicos en los estudios de sensibilidad? *Rev Iberoam Micol* 2002;19:133-138.
 24. Eiseman L. *Pantone guide to the communicating whit color*. 2000. Pantone Inc.

25. Fajre X, Pérez L, Pardo J, Dreyse, J, Herane M. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. Rev Méd Chile 2009;137:894-899.
26. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas primera parte: fluconazol, Itraconazol y voriconazol. Rev Chil Infect 2004;21: 26-38.
27. Fitzpatrick TB, Dermatology in general medicine. Prevalence of significant skin pathology. New York, McGraw-Hill 1979:6.
28. Galdeano F, Zaccaria S, Parra V, Gianinni M, Salomón S. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus y su importancia clínica. 2009. Hospital Luis Lagomaggiore Gordillo, Argentina.
29. García Solís O, Medina Castillo D, de la Cruz López J, Huerta Alvarado S, Guadarrama Díaz I, Velázquez Canchola F, Espinobarros Trujillo D. Obesidad y dermatosis: estudio prospectivo y descriptivo en la Clínica de Consulta Externa Alfredo del Mazo Vélez del ISSEMyM, Toluca. Dermatol Rev Mex 2010;54:3-9.
30. Guisiano GE, Mangiaterra ML. Diferenciación e identificación presuntiva rápidas de levaduras con el medio CHROMagar *Candida*. Rev Argent Microbiol 1998;30:100-103.
31. Güleç AT, Dermirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioğlu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. J Am Acad Dermatol 2003 49:187-192.
32. Hernández-Galván M. Infección por especies de *Candida* no *albicans* y su resistencia a diversos antifúngicos. 2012. UNAM.
33. Hiebe B, Hay R, Brasch J, Varaldi S, Scheller M. Dermatomycoses et inflammation: l'équilibre adaptatif entre croissance, lésions et survie. J Mycol Med 2015 doi:10.1016/j.mycmed.2014.11.002.
34. Hospenthal DR, Murray CK, Beckius ML, Green J, Dooley DP. Persistence of pigment production by yeast isolates grown on CHROMagar *Candida* medium. J Clin Microbiol 2002;40:4768-4770.
35. Hou-Min L, Hong-Tao D, Wei L, Zhe W, Ruo-Yu L. Microbiological characteristics of medically important *Trichosporon* species. Mycopathologia 2005;160:217-225.

36. Ingordo V, Naldi L, Fracchilla S, Colecchia B. Prevalence and risk factors for superficial fungal infections among Italian navy cadets. *Clin Laborat Invest* 2004;2009:190-196.
37. Janniger CK, Schwartz RA, Szepietowski JC, Reich A. Intertrigo and Common Secondary Skin Infections. *Am Fam Physician* 2005; 72:833-8.
38. Jing-Yi L, Yin Ling S, Hsin-Chun H. Foot Bacterial Intertrigo Mimicking Interdigital Tinea Pedis. *Chang Gung Med J* 2010;34:44-9.
39. Khan ZU, Ahmad S, Mocadas E, Chady R. Tobacco agar, a new medium for differentiating *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2004;42: 4796-4798.
40. Leibovici V, Czalka V, Friedrich M. Prevalence of *Candida* on the tongue and intertriginous areas of psoriatic and atopic dermatitis patients. *Mycoses* 2007;51:63-66.
41. Li RY, Wan Z, Wan AP, Shen YN, Lu CM, Li M, Xi LY, Liu Wd, Zeng FQ. In vitro susceptibility testing of amorolfina in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. *Mycoses* 2004;47:402-6.
42. López Martínez R, Méndez Tovar LJ, Manzano Gayosso P, Hernández Hernández F. *Micología Médica: Clínica, diagnóstico y terapéutica*. 2009. 1° edición. México, D.F. Méndez Eds.
43. Madison KC. Barrier Function on the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003;121:231-241.
44. Malini H, Harriet M. Amorolfina. *Drugs* 1995;49:103-120.
45. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar L, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Med Méx* 2008;144:23-26.
46. Manzano-Gayosso P. Dermatofitos: ecología y morfología. En Méndez Tovar LJ, López Martínez R, Hernández Hernández F. *Actualidades de Micología* 2012. Médica. 6° ed. México. Ed. Sefirot, UNAM. Pp 65-72.
47. Marangoni J. Bagoderm (Acexamato, cetrimonio). 2004. Laboratorios Bagó, S.A.

48. Marenco K, Goodman R. Intertrigo. 2009. Clinical snapshot to dermatology nursing.
49. Martin ES, Elewsky BE. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Geriatric Dermatol* 2002; 18:59-75.
50. Martínez-Rivera M. El género *Candida*. En Méndez Tovar LJ, López Martínez R, Hernández Hernández F. Actualidades de Micología Médica. 2012. 6° ed. México: Ed. Sefirot, UNAM. Pp 174-180.
51. Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela J. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:523-30.
52. Mendoza S. Diversidad morfológica y sensibilidad antifúngica por el método de microdilución en caldo en aislamientos de *Trichosporon* spp. 2008. UNAM
53. Merz W, Hay R. Topley & Wilson Microbiology & Microbial infections, Medical Micrology. 2005. Hodder Arnold. USA. 10 Ed.
54. Mistiaen P, Poot E, Hickox S, Jochems C, Wagner C Prevention and treatment of intertrigo in large skin folds of adults: a systematic review. Mistiaen and van Halm-Walters. *BMC Nursing* 2010; 9:12.
55. Morales C. Infecciones dermatológicas. *Dermosalud* 1:2.2
56. Néji S, Trabelsi H, Cheikhrouhou F, Sellami H, Guidara R, Trigui A, Feki J, Boudaya S, Turki H, Makni F, Ayadi A. Fusariosis diagnosed in the laboratory of an UH in Tunisia: epidemiological, clinical and mycological study. *J Mycol Med* 2013;23:130-132.
57. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation médium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994;32:1923-1929.
58. Pazos c, Zarco C, García C, del Palacio A. Intertrigo inguinal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:487-498.
59. Pfaller M, Diekema D, Procop G, Rinaldi M. Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new

- clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77:37-40.
60. Perez-Allende C. Levaduras asociadas a catéteres en pacientes hospitalizados y su patrón de sensibilidad a los antifúngicos. 2014. UNAM.
 61. Quiroz-Mejía R. Intertrigo Candidiásico. *Dermatol Rev Mex* 2012;56:399-403
 62. Quiroz-Mejía R. Estudio comparativo de clioquinol tópico contra fluconazol vía oral para el manejo del intertrigo candidiásico en pacientes hospitalizados. 2010. UNAM, Facultad de Medicina.
 63. Rippon JW. Micología médica: hongos y actinomicetos patógenos. 1990. 3ed. México McGraw Hill Interamericana.
 64. Sánchez-Saldaña L, Matos-Sánchez R, Kumakawa-Sena H. Infecciones micóticas superficiales. *Dermatología Peruana* 2009; 19:226-266.
 65. Sanglar D. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia a los antifúngicos en las levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 225-34
 66. Sanjeev J, Virendra N. Itraconazol: un antifúngico oral eficaz frente a la onicomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40:1-5.
 67. Suárez-Álvarez P, Puello-Hoyos M, Mendoza-Ballestas K. aspectos clínicos y patogénicos de la infección profunda por *Trichosporon asahii*. *Rev Cienc Biomed.* 2013; 4:327-334.
 68. Tapia C. Genero *Trichosporon*. *Rev Chil Infectol* 2009; 26: 263-264.
 69. Torales-Serna V. Combinación de antifúngicos en la sensibilidad/resistencia *in vitro* en aislados clínicos de *Fusarium* spp. 2014. UNAM.
 70. Torres Rodríguez J. Métodos de estudio de sensibilidad a los antifúngicos en Méndez Tovar LJ, López Martínez R, Hernández Hernández F. Actualidades de Micología Médica. 2012. 6 ed. México: Ed. Sefirot, UNAM. Pp 399-402
 71. Valdes G B. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cubana Farm* 2005; 39:1-15.
 72. Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, Trope BM, Magalhães F, Akiti T, Garnica M, Nucci M. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect* 2014; 68:85-89.

73. Vilata J.J. Micosis cutáneas. Editorial Médica Panamericana, S.A. 2006. México.
74. Vivas J, Torres-Rodríguez J. Sensibilidad de hongos miceliares dematiáceos a diez antifúngicos empleando un método de difusión en agar. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18:113-117.
75. Weitzman I, Summerbell R. The dermatophytes. *American Society for Microbiology. Clin Microbiol Rev* 1995; 8:240-259.
76. Wilmer EN, Hatch RL. Resistant “candidal intertrigo”: could inverse psoriasis be the true culprit?. *J Amer Board Fam Med* 2013; 26:2011-2014.
77. Wolf R. Oumeish OY, Parish LCh. Intertriginous eruption *Clin Dermatol* 2011; 29:173-179.
78. Yew-Kai C, Yong-Kwang T, Chee-Leok G, Ali K, Mong-Teck K, Chew-Swee S. Epidemiology and in vitro activity of antimycotics against candidal vaginal/skin/nail infections in Singapore. *Int J Dermatol* 1998; 37:145–149.