



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y
ONICOMICOSIS POR *FUSARIUM* SPP.”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

Isabel Dávila Rojas

ASESOR DE TESIS:

QFB Javier Araiza Santibáñez



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Abel Gutiérrez Ramos**

VOCAL: **Profesor: José Alejandro Bonifaz Trujillo**

SECRETARIO: **Profesor: Javier Araiza Santibáñez**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Misael González Ibarra**

2° SUPLENTE: **Profesor: Genaro Jiménez Reyes**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, “DR. EDUARDO LICEAGA”

LABORATORIO DE MICOLOGÍA

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. Javier Araiza Santibáñez

SUSTENTANTE:

Isabel Dávila Rojas

Índice

1.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
2.	ANTECEDENTES.....	6
2.1	Definición	6
2.2	Epidemiología	6
2.3	Factores asociados.....	8
2.4	OM en pacientes con neoplasias hematológicas	9
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4.	JUSTIFICACIÓN	12
5.	HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	13
6.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	13
6.1	Objetivo general	13
6.2	Objetivos específicos.....	14
7.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	14
8.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
8.1	Definición de la población.....	15
8.2	Tipo y diseño del estudio	15
8.3	Población y tamaño de la muestra	15
8.4	Criterios de selección.....	16
8.4.1	Criterios de inclusión.....	16
8.4.2	Criterios de no inclusión.....	17
8.4.3	Criterio de exclusión.....	17

8.5	Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	17
8.6	Procedimiento para la toma de muestra y procesamiento de la misma.....	21
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
10.	RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	24
11.	RESULTADOS	24
12.	DISCUSIÓN.....	34
13.	CONCLUSIONES	36
14.	REFERENCIAS.....	37
15.	ANEXOS	42
	ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	42
	ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	46
	ANEXO 3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	49

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia son particularmente vulnerables a ser afectados por enfermedades infecciosas, incluidas las micosis superficiales, debido a la inmunosupresión severa causada por su condición subyacente y el tratamiento farmacológico, así como el uso indiscriminado de antibióticos y antifúngicos. Las micosis superficiales en este tipo de pacientes pueden llegar a progresar al punto de diseminarse y causar fungemias de difícil control y con desenlaces fatales, por lo que una adecuada revisión de la piel y sus anexos es clave para asegurar el bienestar del paciente.

Objetivo. Evaluar la presencia de onicomycosis (OM) por hongos del género *Fusarium* spp. en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, así como la relación entre la severidad de la neutropenia y la presencia de onicomycosis causada por *Fusarium* spp.

Diseño. Estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, realizado en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia moderada a severa del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga", diagnosticados mediante examen directo y cultivo con OM por *Fusarium* spp.

Procedimiento. Se incluyeron pacientes hospitalizados en el área de Hematología con diagnóstico de neoplasias hematológicas y neutropenia del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga", que no estuvieran bajo tratamiento antifúngico, y que a su vez presentaran datos clínicos de OM; se les realizó la toma de muestra de lámina ungueal con el fin de realizar un examen directo y cultivo. Con los cultivos obtenidos se realizó la identificación morfológica de los agentes

etiológicos, poniendo especial énfasis en la detección de especies del género *Fusarium* spp.

Resultados. Se incluyeron 68 pacientes, 28 mujeres (41%) y 40 hombres (59%); 33 (48.5%) de los cuales desarrollaron OM en menos de un año. La neoplasia hematológica más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 25 pacientes (36.8%), con una evolución de un mes a 6 meses en 47 casos (69%). Se identificó un caso de OM causada por *Fusarium solani* (1.5%).

Conclusiones. Las OM por *Fusarium* spp se presentan con una frecuencia similar en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas (independientemente del tipo de neoplasia hematológica y de la severidad de la neutropenia) y en personas inmunocompetentes.

2. ANTECEDENTES

2.1 Definición

La onicomicosis (OM) es una infección del plato ungueal que puede ser causada por 3 tipos principales de hongos: los dermatofitos, especies de *Candida* y hongos mohos no dermatofitos (MND), tales como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., entre otros. El mayor porcentaje de agentes causales de la OM corresponde a los dermatofitos, produciendo cerca del 90% de las OM en pies. Los hongos MND son considerados saprófitos, pues estos habitan en la tierra y algunos son fitopatógenos.¹

2.2 Epidemiología

La OM es la onicopatía más frecuente, y su prevalencia varía entre 2 y 18%.²

Existen reportes que demuestran la existencia de OM en alrededor del 20% de pacientes de entre 40 y 60 años de edad, constituyendo el 30% de todas las infecciones micóticas superficiales, y cerca del 50% de los trastornos ungueales. En Estados Unidos y Canadá se reporta una prevalencia del 6.5% y 14% respectivamente, mientras que en Europa es del 29.6%.^{3, 4, 5}

Otros estudios demuestran que la prevalencia de las OM aumentan con la edad, siendo rara en niños prepúberes,^{6, 7, 8} aumentando significativamente en adultos mayores de 55 años y alcanzando una incidencia de hasta 48% entre la población mayor de 70 años.⁹

En las últimas décadas, en diversas partes del mundo se han publicado casuísticas de OM por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos. Las tasas de aislamiento de MND en OM varían significativamente entre los estudios realizados en porcentajes que van desde 1.49% en México hasta 22% en India^{2, 10, 11}, variaciones que pueden atribuirse al tipo de población estudiada, reportándose mayores porcentajes en los estudios de poblaciones más susceptibles, como la población geriátrica.¹ Los principales agentes infecciosos en las OM por MND se mantienen casi iguales en los distintos estudios realizados alrededor del mundo, siendo los más comunes *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Neoscytalidium dimidiatum*, *Acremonium* spp., *Cladosporium* spp. y *Paecilomyces* spp., variando casi exclusivamente en el orden de importancia en cuanto al número de aislamientos obtenidos.^{1, 12} En cuanto a *Fusarium* spp., son las especies de los complejos *Fusarium solani* y *Fusarium oxysporum* (FSSC y FOOSC, respectivamente) las más aisladas,¹³ tanto de infecciones locales como diseminadas; sin embargo en la literatura no está definida la prevalencia e incidencia de OM por este MND.¹⁴

Los pacientes inmunodeprimidos presentan mayor riesgo de contraer una enfermedad diseminada, sobre todo los que padecen neutropenia profunda y deficiencia celular.¹⁵

2.3 Factores asociados

Los factores que predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas por MND pueden llegar a ser múltiples y variados. Algunos de estos factores predisponentes para OM son: neutropenia, el uso indiscriminado de antibióticos, infección por VIH, terapia con fármacos inmunosupresores, edad avanzada, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, pérdida de la inmunidad local de la unidad ungueal secundaria a traumatismos crónicos (manicura, pedicura, entre otros), uso de uñas postizas adheridas con poliacrilatos, ocupación como es el caso de los agricultores, obreros, amas de casa, pescadores, empleados de lavanderías y atletas que tienen exposición crónica a la humedad, solventes, detergentes y jabones.^{2, 10}

Las uñas de los pies suelen ser las más afectadas por este tipo de hongos, principalmente en el primer dedo. Según ciertos estudios, las mujeres adultas parecen ser las más afectadas, mientras que en otros son los hombres y adultos mayores los que tienen mayor prevalencia en este tipo de infecciones, aunque ciertamente la genética, la ocupación de la población estudiada y la cronicidad del padecimiento, son factores determinantes que no muchas veces se consideran en estos estudios.^{1, 14, 16}

La mala circulación periférica, diabetes mellitus, neutropenia e inmunosupresión (ya sea por enfermedades como VIH/SIDA o debido a terapias farmacológicas) son factores de riesgo importantes para desarrollar OM por MND, debido a la susceptibilidad que caracteriza a este tipo de pacientes al permitir el desarrollo de infecciones sistémicas oportunistas, la mayoría de las veces con desenlaces fatales, cuyo

origen puede presentarse a partir de una infección cutánea primaria, principalmente OM y/o lesiones interdigitales en los pies.^{16, 17, 18}

2.4 OM en pacientes con neoplasias hematológicas

Definida como el recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 células/ μ L, la neutropenia en los pacientes con leucemia o linfoma representa un importante factor de riesgo de padecer una serie de infecciones distintas a las que presentan los pacientes no neutropénicos, y si bien las infecciones fúngicas ocurren generalmente después de las bacterianas en el transcurso de la neutropenia, el riesgo de que estas deriven en una infección fúngica invasiva es bastante elevado. El riesgo se da principalmente porque los neutrófilos no toman su papel como barrera de control y protección, por lo que la prolongación del estado neutropénico y de la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos de amplio espectro como profilaxis y como tratamiento ante infecciones bacterianas, la corticoterapia, el uso de catéteres venosos centrales, el daño tisular e incluso la nutrición parenteral, representan un riesgo de hasta 69% de presentar fungemia.^{19, 20, 21}

En los pacientes con leucemia es importante el monitoreo de la neutropenia, dado que la gravedad de las infecciones es inversamente proporcional al número de neutrófilos circulantes, de manera que, si dura menos de 7 días la neutropenia se considera de bajo riesgo y de alto riesgo si dura más de 14 (como suele ocurrir en la leucemia mieloide aguda (LMA)). De hecho, es generalmente aceptado que mientras más profunda y prolongada sea la neutropenia, mayor será la incidencia de infecciones serias, incluidas las micosis diseminadas, lo que también influye en el manejo del tratamiento antifúngico profiláctico al no ser administrado en pacientes de bajo riesgo.^{21, 22}

Es importante recordar que esta población de pacientes presenta defectos en la inmunidad celular, estén o no neutropénicos, ya sea por

su enfermedad de base o por el tratamiento utilizado. Con la introducción de tratamientos antineoplásicos, se ha visto un incremento en la esperanza de vida para los pacientes con leucemia o linfoma, sin embargo existe también el riesgo de desarrollar neutropenia debido a la agresividad de las quimioterapias, los trasplantes hematopoyéticos o el uso de factores de crecimiento hematopoyético, el incremento en la edad de los pacientes que reciben este tipo de tratamientos y el uso crónico de antibióticos profilácticos.

Esta combinación de alteraciones inmunológicas, como es la neutropenia, el tipo y gravedad de la neoplasia, el tratamiento, aunados a un ambiente expuesto a microorganismos patógenos oportunistas, son factores determinantes que implican un riesgo elevado de infección por agentes oportunistas.²¹

La leucemia linfocítica crónica (LLC) representa una expansión clonal de linfocitos B neoplásicos que se infiltran en la médula ósea, bazo y nódulos linfáticos, y conlleva a grandes defectos en la inmunidad humoral dada la poca o nula funcionalidad de la gamma globulina producida. Al progresar la enfermedad, la hipogammaglobulinemia empeora y no revierte después de la quimioterapia, con lo que el riesgo de contraer infecciones aumenta. Los tratamientos con análogos de purinas (como fludarabina) o con el anticuerpo monoclonal alemtuzumab provocan trastornos de la inmunidad celular, mielosupresión, neutropenia y una notable disminución de los linfocitos CD4 desde los primeros meses de tratamiento hasta varios meses después de la suspensión del tratamiento, lo que predispone a estos pacientes a infecciones por microorganismos oportunistas, incluyendo a ciertos hongos mohos como *Aspergillus* spp., e infecciones fúngicas invasivas.^{20, 21, 23} Del mismo modo, los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan hipogammaglobulinemia y defectos en la inmunidad humoral; a medida que progresa la enfermedad, las células plasmáticas

malignas proliferan en la médula ósea a tal punto que esta es incapaz de producir suficiente cantidad de neutrófilos, llevando a un estado neutropénico que puede volverse crónico con tratamientos como Bortezomib, Talidomida, y Lenalidomida, incrementando el riesgo de infección y expandiendo el espectro de patógenos potenciales en esta población de pacientes para incluir infecciones por hongos oportunistas.²⁰

Aunado a lo anterior, la quimioterapia y radioterapia provocan cambios en la piel, las mucosas y la flora habitual, como descamación, alteración del pH y vacíos ecológicos, que promueven la instauración y posterior proliferación e infección de microbiota oportunista, alterando además la biodisponibilidad de los antibióticos profilácticos o de tratamiento, como el Itraconazol.²¹

Como parte de los hongos oportunistas emergentes como patógenos importantes, *Fusarium* spp causa infecciones severas (siendo algunas de las más importantes fungemia y lesiones cutáneas diseminadas), en ocasiones fatales, en pacientes neutropénicos, particularmente en los que se han sometido a trasplante de células hematopoyéticas (TCH), y especialmente en aquellos que cursan enfermedad injerto contra huésped o neutropenia profunda y prolongada. Dado que es altamente resistente a los antifúngicos convencionales, usualmente se requiere elevar las cuentas de neutrófilos para obtener una respuesta satisfactoria, adicional a la aplicación de una terapia antifúngica combinada y agresiva; sin embargo, aunque la eficacia (e identidad) de un tratamiento combinado sigue siendo tema de debate, el Voriconazol se considera un antifúngico importante, si no es que el fármaco de elección, en el tratamiento contra la fusariosis diseminada.^{20, 21, 23, 24, 25}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia son particularmente susceptibles a verse afectados por infecciones causadas por agentes tanto patógenos primarios como oportunistas debido a su estado de inmunosupresión, los medicamentos con los que su enfermedad subyacente es tratada, así como el uso de antibióticos. Dichas infecciones incluyen aquellas causadas por hongos mohos oportunistas que afectan la piel y sus anexos, generando micosis superficiales que, en algunos casos, pueden progresar hasta derivar en una fungemia y provocar la muerte del paciente; tal es el caso de las OM causadas por *Fusarium* spp. Debido a esto, un análisis detallado del estado general de la piel y anexos del paciente, así como de los agentes causales de estas micosis se vuelve esencial para un diagnóstico y tratamiento oportunos.

4. JUSTIFICACIÓN

Si bien en algunos países se ha evaluado la presencia de *Fusarium* spp. como agente etiológico de OM en la población no inmunosuprimida, en México no se ha evaluado la relación entre la neutropenia y la presencia de OM por *Fusarium* spp. en pacientes con neoplasias hematológicas.

5. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

1. A pesar de que las OM por *Fusarium* spp son poco frecuentes en la población en general (1.46%), la inmunosupresión ocasionada por la neutropenia en los pacientes con neoplasias hematológicas dará lugar a una mayor cantidad de pacientes con este tipo de OM
2. Si el papel de la neutropenia es importante para el desarrollo de las OM por *Fusarium* spp, entonces encontraremos una mayor cantidad de casos en este tipo de pacientes comparado con los que no tienen esta inmunosupresión, de acuerdo con lo reportado en la literatura.
3. Los agentes etiológicos de las OM son similares en los pacientes con y sin neoplasias hematológicas que cursen con neutropenia.
4. Las variedades clínicas de OM son similares en los pacientes con y sin neutropenia relacionada con neoplasias hematológicas.

6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

6.1 Objetivo general

Determinar la presencia de onicomycosis por hongos del género *Fusarium* spp. en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, así como la relación entre la severidad de la neutropenia y la presencia de onicomycosis causada por *Fusarium* spp.

6.2 Objetivos específicos

1. Investigar la frecuencia de onicomiosis por *Fusarium* spp en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia.
2. Analizar las onicomiosis en los pacientes con neoplasias hematológicas relacionando la frecuencia de aislados de *Fusarium* spp. con el grado de neutropenia.
3. Determinar las variedades clínicas de onicomiosis y agentes etiológicos aislados en pacientes con neoplasias hematológicas.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En la tabla 1 se muestra el cronograma de las actividades que llevaron al desarrollo y redacción del protocolo de investigación

Tabla 1. Cronograma general de actividades (Septiembre de 2016 a Septiembre de 2017)

Nombre del Proyecto		"Pacientes con neoplasias hematológicas y onicomiosis por <i>Fusarium</i> spp."												
Duración		Septiembre de 2016 a Septiembre de 2017												
Mes		SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Actividad	Revisión de protocolo	X												
	Recolección de datos		X	X	X	X	X	X	X	X				
	Análisis estadístico										X			
	Elaboración del reporte											X		
	Difusión de resultados												X	
	Redacción de artículo													X

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Definición de la población

Pacientes hospitalizados en el área de Hematología con neoplasias hematológicas y neutropenia, así como datos clínicos compatibles con OM, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

8.2 Tipo y diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas hospitalizados en el área de Hematología en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", diagnosticados por el laboratorio de Micología mediante examen directo y cultivo con OM por *Fusarium* spp con registro DI/16/109/3/136 ante los comités de ética e investigación.

8.3 Población y tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se empleó la ecuación para poblaciones infinitas sin reemplazamiento, con base en una proporción. La ecuación empleada es:

$$n = p(1 - p) * \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{E}\right)^2$$

donde:

p = la prevalencia de OM por MND. Bonifaz *et al*,² consigna para México una prevalencia de hasta 1.49% (proporción de 0.0149) en MND.

$Z_{\alpha/2}$ = la percentila de la distribución normal estándar correspondiente a la confianza deseada por el investigador.

E = el margen de error establecido con respecto al valor verdadero y desconocido de proporción verdadera o poblacional.³⁶

Con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 2% (E=0.02) el tamaño de muestra se calcula en 141:

$$n = 0.0149 * (1 - 0.0149) * \left(\frac{1.96}{0.02}\right)^2$$

$$n = 140.96$$

$$n = 141$$

8.4 Criterios de selección

8.4.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con neoplasia hematológica (Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Leucemia de Células Peludas (LCP), Mieloma Múltiple (MM)), etc, que se encuentren internados en el servicio de Hematología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
2. Género masculino o femenino
3. Mayores de 18 años
4. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
5. Pacientes con datos clínicos de onicomycosis.
6. Pacientes con cuenta de neutrófilos <1000 cél/ μ L.

8.4.2 Criterios de no inclusión

1. No se incluirán los pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico tópico (1 mes antes de la inclusión al estudio) y/o sistémico previo (3 meses antes de la inclusión al estudio).
2. Neutrófilos totales mayor de 1000 células/ μL .
3. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

8.4.3 Criterio de exclusión

1. Pacientes con datos clínicos de OM y estudios micológicos sin estructuras ni agente identificado.

8.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

En la tabla 2 se detallan las variables que pueden influir en el desarrollo y/o detección de las onicomiasis por *Fusarium* spp. en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas

Tabla 2. Variables evaluadas

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidad de medición
Agentes etiológicos de la onicomiasis	Identificación		<i>Fusarium</i> spp (especie)
	de los agentes causales de las	Cualitativa nominal	<i>Candida</i> spp (especie)
	OM		Dermatofitos (género y especie)

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidad de medición
			Otros: <i>Aspergillus</i> spp, <i>Scopulariopsis</i> spp, etc.
Neoplasia hematológica	Tipo de neoplasia hematológica	Cualitativa nominal	Variedad clínica: LLC, LLA, LMA, LMC, LCP, MM, etc (especificar)
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años
Evolución de la onicomiosis	Tiempo que lleva el paciente afectado por la onicodistrofia	Cuantitativa discreta	Meses, años
Evolución de la neoplasia	Tiempo que lleva el paciente afectado por la neoplasia hematológica	Cuantitativa discreta	Meses, años
Examen directo	Hallazgos microscópicos en la muestra de uña	Cualitativa nominal	Filamentos Blastoconidios Artroconidios

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidad de medición
Factores de riesgo para el desarrollo de onicomicosis	Antecedentes en la vida del paciente que sugieran la causa del desarrollo de la OM	Cualitativa nominal	Tiña previa de pies y/o interdigital Traumatismo Extracción quirúrgica de lámina ungueal Otro (especificar)
Género	Fenotipo del paciente al momento del estudio	Cualitativa dicotómica	Mujer Hombre
Neutropenia	Número de neutrófilos en sangre	Cualitativa dicotómica	Presencia: <1000 neutrófilos/ μ L Ausencia: >1000 neutrófilos/ μ L
Onicodistrofia	Forma clínica de alteración ungueal	Cualitativa nominal	Variedad clínica
Onicomicosis	Presencia de estructuras micóticas en las muestras de uñas	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Tiempo de tratamiento antimicrobiano	Tiempo que lleva o llevó el paciente bajo	Cuantitativa discreta	Días

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidad de medición
	los distintos tratamientos antimicrobianos		
Tiempo de tratamiento oncológico	Tiempo que lleva o llevó el paciente bajo los distintos tratamientos oncológicos	Cuantitativa discreta	Días
Tiempo de tratamiento para la OM	Tiempo que lleva o llevó el paciente bajo los distintos tratamientos para la OM	Cuantitativa discreta	Días
Tratamiento antimicrobiano	Medicamentos que son o han sido administrados al paciente como profilaxis o como tratamiento ante infecciones bacterianas y/o fúngicas	Cualitativa nominal	Antibióticos (especificar cuál y dosis) Fluconazol (dosis) Otros antimicóticos (especificar cuál y dosis)

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidad de medición
Tratamiento oncológico	Medicamentos, quimioterapia y/o radioterapia que son o han sido administrados al paciente debido a la neoplasia hematológica	Cualitativa nominal	Antimieloma Bortezomib Talidomida Otros (especificar cuál)
Tratamiento para la onicomicosis	Medicamentos o remedios que son o han sido administrados al paciente debido a la onicodistrofia	Cualitativa nominal	Terbinafina Itraconazol Miconazol Ketoconazol Otros (especificar)

8.6 Procedimiento para la toma de muestra y procesamiento de la misma

Se revisó a los pacientes hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología y se seleccionó a todos aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados anteriormente

1. Revisión y selección de los pacientes que clínicamente presentan datos de OM (paquinoquia, xantoniquia, pulverización distal, estrías longitudinales, etc)
2. Presentación del consentimiento informado a los pacientes y obtención de su firma para participar voluntariamente en el estudio (Anexo 1)
3. Llenado de la hoja de datos utilizada en el laboratorio de Micología para el procesamiento de la muestra (Anexo 2)
4. Realización del examen directo mediante raspado de las láminas ungueales afectadas con cureta o bisturí, recolectando polvo y fragmentos de uñas.
5. Procesamiento de la muestra: colocar una capa fina de escama en un portaobjetos, añadir una o dos gotas de KOH al 20% y cubrir con cubreobjetos
6. Análisis microscópico de la muestra buscando intencionadamente la micromorfología sugestiva de la presencia de *Fusarium* spp: observación con aumento 10X para determinar la presencia de hifas, y después con aumento 40X para observar la presencia de septos, hifas irregulares, anchas y en ocasiones también la presencia de clamidoconidios.
7. Obtención de cultivos de las muestras mediante la siembra de escama en medios de agar Dextrosa de Sabouraud.
8. Determinación del agente etiológico mediante la toma de muestra por impronta de los cultivos obtenidos, añadiendo una o dos gotas de azul de algodón y observando las características microscópicas con aumentos de 10X y 40X

9. Determinación de *Fusarium* spp. como agente etiológico mediante la observación de las características macroscópicas y microscópicas de las colonias: colonias de tamaño ilimitado, de colores naranja, café o violeta-lila difusibles al medio, vellosas y secas; y con micelio macrosifonado, septado, hialino, organizado en *coremium*, conidióforos delgados y macro y microconidios fusiformes².
10. Determinación bioquímica de la especie de *Fusarium*.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para las variables edad, evolución de la neoplasia, evolución de la onicomycosis y tiempo de tratamiento oncológico. Este análisis consistió en obtener la media, desviación estándar, los valores máximo y mínimo y las percentilas 25, 50 y 75.

Para las variables género, variedad clínica de onicomycosis, más de una variedad clínica, uñas afectadas, tiempo de evolución de la OM, causa, tratamiento, examen directo, cultivo, tipo de neoplasia, tiempo de evolución y tratamiento de la neoplasia, se obtuvo la distribución por frecuencia absoluta y relativa, medida ésta como proporción.

El análisis gráfico consistió de obtener la gráfica de barras y de sectores para las variables cualitativas y el histograma para las variables cuantitativas.

Con el objeto de detectar alguna asociación entre género con variedad clínica de onicomycosis y cultivo; cultivo con variedad clínica de onicomycosis, examen directo y tiempo de evolución y tipo de neoplasia; causa con tratamiento y tiempo de evolución con tipo de

neoplasia, se obtuvo su tabla de contingencia y el estadístico de prueba fue la prueba de Ji-cuadrada de Pearson.

En cada tabla de contingencia procesada se obtuvo la gráfica de barras que asocia las frecuencias de filas y columnas.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.

10. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El presente estudio se llevó a cabo con la finalidad de conocer la presencia de las onicomycosis por *Fusarium* spp. en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, ya que estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de contraer infecciones causadas por este hongo oportunista y evolucionar a una fusariosis invasiva, incrementando así el riesgo de mortalidad. Debido a lo anterior, es importante identificar la especie de hongo involucrado en la OM para poder brindar un tratamiento oportuno y dirigido, y prevenir de esta manera una fungemia

11. RESULTADOS

Se llevó a cabo el reclutamiento de un total de 141 pacientes en el período comprendido entre mayo de 2016 y septiembre de 2017. De

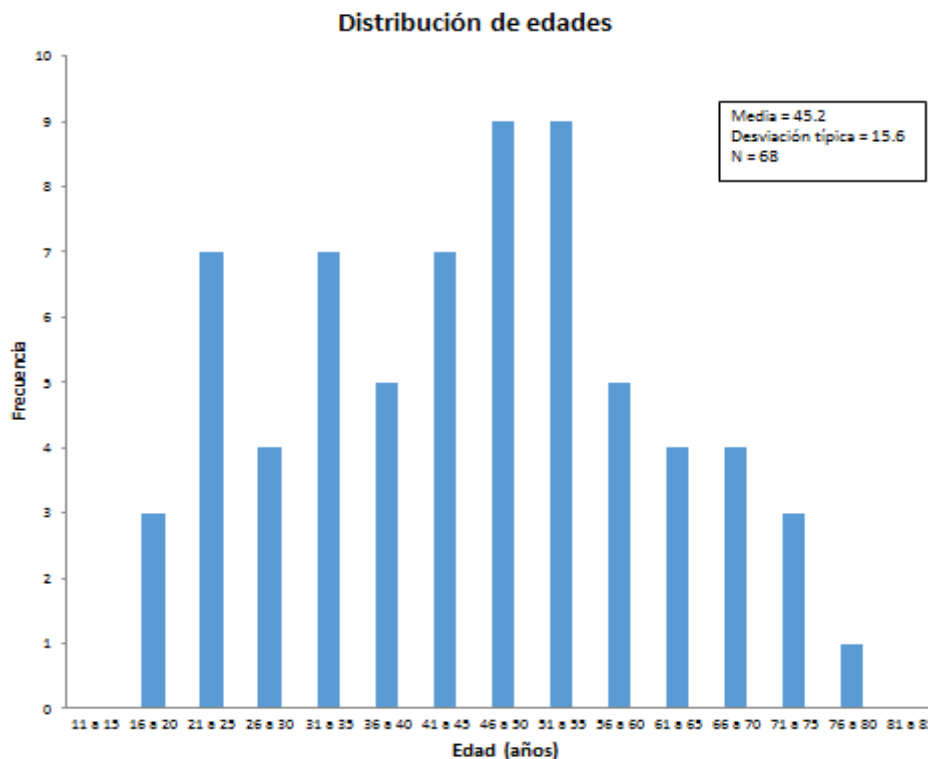
estos, sólo 68 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el servicio de Hematología, con los que se realizó el presente análisis estadístico.

De los 68 pacientes, 28 fueron del género femenino (41.2%) y 40 fueron del género masculino (58.8%). En cuanto a la edad en años cumplidos, la media fue de 45.2 años +/- 15.7, con un valor máximo de 78 años y mínimo de 18 años. En la gráfica 1 se muestra el histograma de la distribución de edad de los pacientes.

Tabla 1. Género

Género	Frecuencia	Proporción
Femenino	28	41.2
Masculino	40	58.8
Total	68	100

Gráfica 1. Histograma de distribución de edades

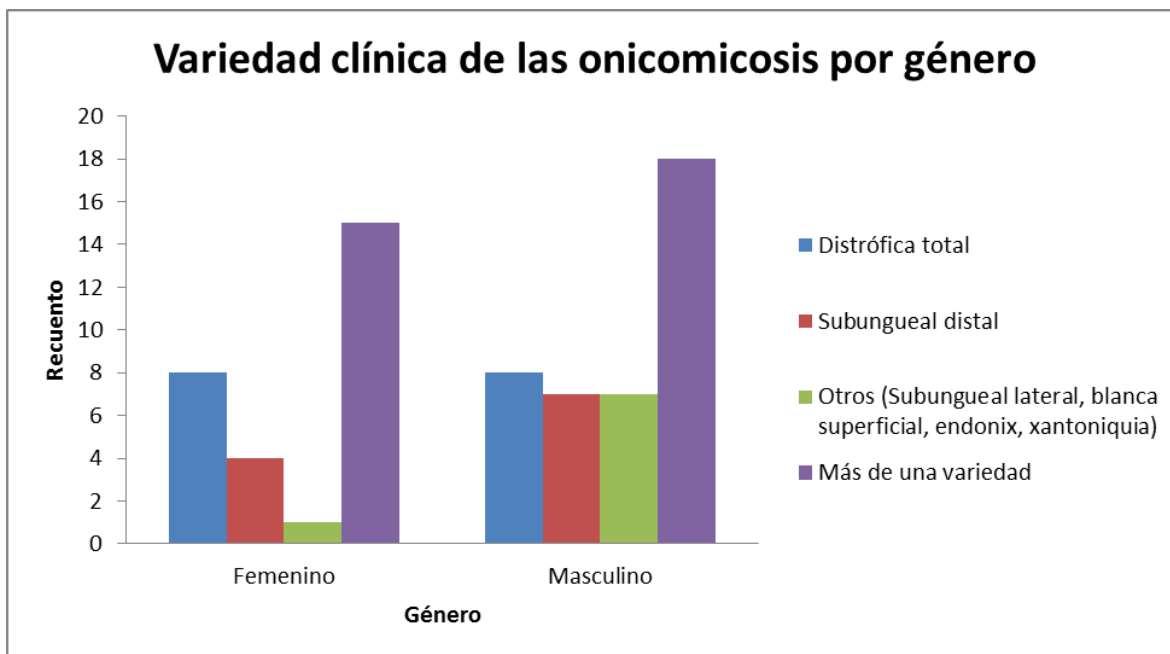


Como se observa en la tabla 2, la variedad clínica de onicomicosis más frecuente es la mixta (más de una variedad), la cual representa el 48.5% de los casos, seguido de la onicomicosis distrófica total (23.5%), subungueal distal (16.2%) y otras variedades clínicas (11.8%). En la gráfica 2 se observa la distribución de la variedad clínica de las onicomicosis por género

Tabla 2. Variedad clínica de las onicomicosis

Variedad clínica	Frecuencia	Poporción
Más de una variedad	33	48.5
Distrófica total	16	23.5
Subungueal Distal	11	16.2
Otros (Subungueal lateral, blanca superficial, endonix, xantoniquia)	8	11.8
Total	68	100.0

Gráfica 2. Variedad clínica de las onicomycosis por género



Las primeras uñas de ambos pies fueron las más afectadas, con una proporción de 27.9%, y adicionalmente la primera uña de un solo pie en un 23.5%, lo que en conjunto representan un 52% de la afección ungueal (Tabla 3)

Tabla 3. Uñas afectadas

Uñas afectadas	Frecuencia	Proporción (%)
Primer uña de ambos pies	19	27.9
Primer uña de un pie	16	23.5
Más de una uña en ambos pies	12	17.6
10 uñas de los pies	7	10.3
Primer uña de un pie más una de otro pie	6	8.8
Otras	8	11.8
Total	68	100

En la tabla 4 se observa que el 48.5% de los casos (33 pacientes) presentan un tiempo de evolución de la OM menor de un año; dentro de estos la mayor frecuencia se presenta entre los 7 y 12 meses (26.5%). Sobresalen 5 casos de más de 10 años con este padecimiento.

Tabla 4. Tiempo de evolución de la onicomicosis

Tiempo de evolución	Frecuencia	Procentaje	Porcentaje acumulado
Desconocido	8	11.8	11.8
< 6 meses	15	22.1	33.8
7-12 meses	18	26.5	60.3
3 años	11	16.2	76.5
3.1-10 años	11	16.2	92.6
> 10 años	5	7.4	100.0
Total	68	100.0	

Como causa más frecuente relacionada con el desarrollo de la onicopatía se indicó el antecedente de un traumatismo en las uñas afectadas en 26 pacientes (38.2%), mientras que 17 (25%) no lo relacionaban con algún factor en particular.

Tabla 5. Causa de onicomicosis

Causa de onicomicosis	Frecuencia	Procentaje	Porcentaje acumulado
Desconocida	17	25.0	25.0
Traumatismo	26	38.2	63.2
Humedad	12	17.6	80.9
Contagio, tiña previa	13	19.1	100.0
Total	68	100.0	

Referente al tipo de neoplasia, en la tabla 6 se muestra la distribución por frecuencias de los pacientes participantes en este estudio. La

neoplasia que tuvo mayor asociación con onicomycosis en un 36.8% fue la LLA, seguida de la LMA (22.1%), y el Linfoma no Hodgkin (LNH) con un 16.2%.

Tabla 6. Tipo de neoplasia

Tipo de Neoplasia	Frecuencia	Procentaje	Porcentaje acumulado
Anemia Aplásica	8	11.8	11.8
LLA	25	36.8	48.5
LMA	15	22.1	70.6
LNH	11	16.2	86.8
Mieloma múltiple, plasmocitoma	4	5.9	92.6
No diagnosticado a la fecha de toma de la muestra	5	7.4	100.0
Total	68	100.0	

En la tabla 7 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con el tiempo de evolución de la neoplasia. Se observa que 47 pacientes (69%) manifestaron neoplasia con un tiempo de evolución menor a 6 meses, de los cuales 23 (33.8%) presentaba un tiempo de evolución menor a un mes.

Tabla 7. Tiempo de evolución de la neoplasia

Tiempo de evolución	Frecuencia	Procentaje	Porcentaje acumulado
Desconocido	6	8.8	8.8
< 1 mes	23	33.8	42.6
1-6 meses	24	35.3	77.9
7-12 meses	6	8.8	86.7
1.1-3 años	4	5.9	92.6
> 3 años	5	7.4	100.0
Total	68	100.0	

En la tabla 8 se presenta la distribución de frecuencias respecto al examen directo, encontrando estructuras micóticas en 47 muestras (69.1%), de los cuales se observó en un 33.8% la presencia de filamentos, así como el mismo porcentaje de casos con filamentos artrosporados, sumando en conjunto el 67.6% de los casos.

Tabla 8. Examen directo

Resultado del examen directo	Frecuencia	Procentaje	Porcentaje acumulado
Negativo	21	30.9	30.9
Filamentos	23	33.8	64.7
Filamentos Artrosporados	23	33.8	98.5
Filamentos + levaduras	1	1.5	100.0
Total	68	100.0	

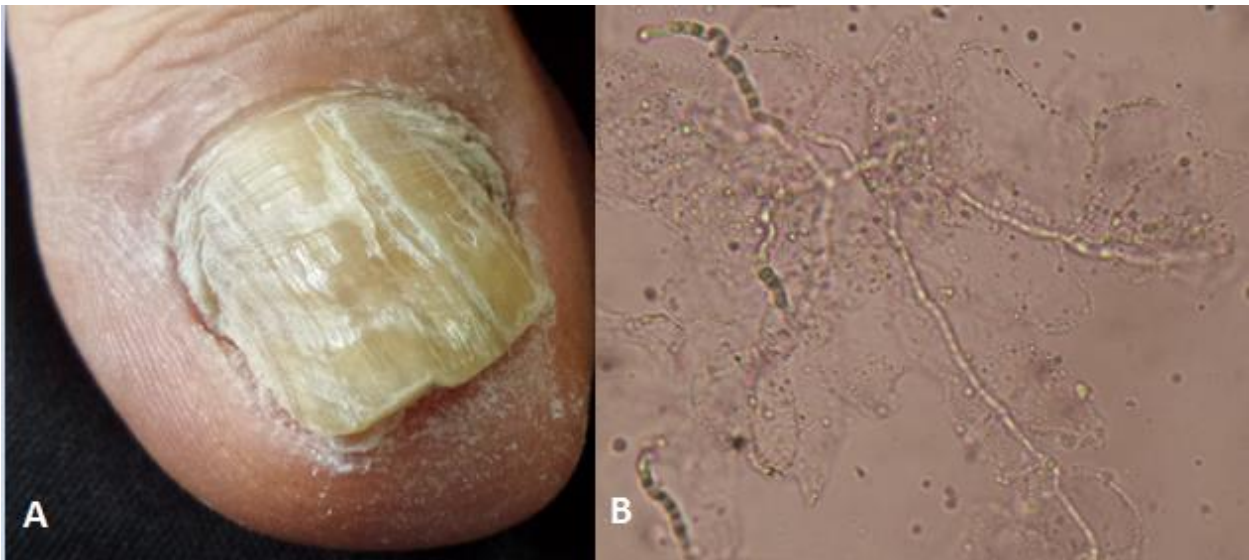
En la tabla 9 se aprecia que el 60% de los cultivos fueron negativos y en un 25% se encontraron dermatofitos. Cabe recalcar que únicamente el 1.5% de los casos representan al aislamiento en cultivo de *Fusarium solani*.

Tabla 9. Cultivo

Resultado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Negativo	41	60.3	60.3
Dermatofito	17	25.0	85.3
<i>Fusarium solani</i>	1	1.5	86.8
Otro (<i>Candida sp</i> , <i>Trichosporon sp</i> , Mohos)	9	13.2	100.0
Total	68	100.0	

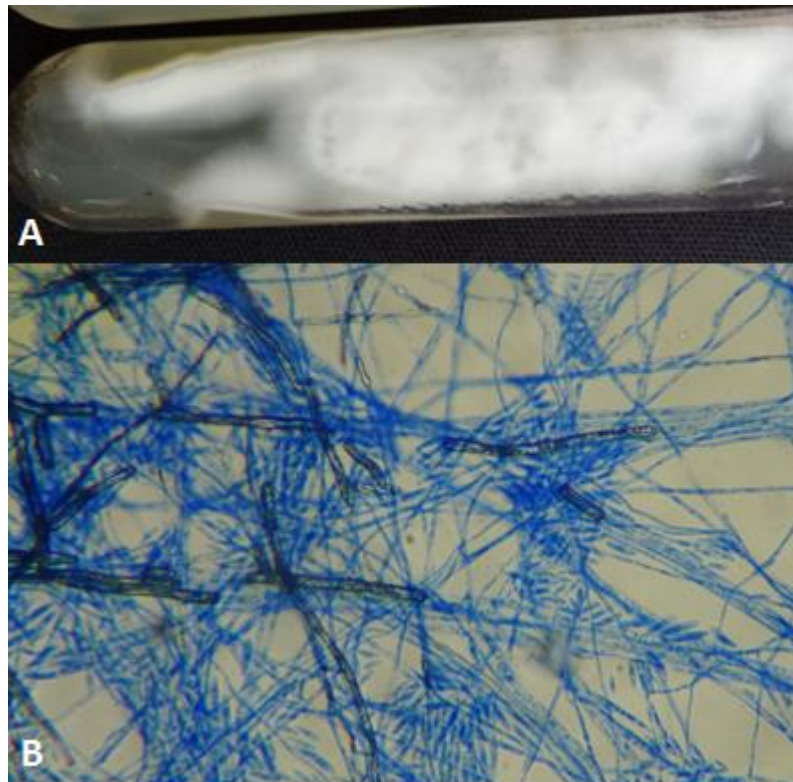
En la imagen 1 se muestra la afección ungueal presente al momento de la toma de la muestra del único caso de onicomycosis ocasionado por *Fusarium solani*. Se observa la presencia de xantoniquia, onicolisis, engrosamiento de la lámina ungueal y distrofia (A). El examen directo de la muestra obtenida de la lámina ungueal, reveló la presencia de filamentos gruesos y artrosporados (B)

Imagen 1. Afección del plato ungueal en paciente con onicomycosis por *Fusarium solani* (A) y examen directo de la muestra obtenida (B)



En la imagen 2, se muestra el cultivo obtenido al sembrar la muestra en agar Dextrosa de Sabouraud, donde se observan colonias de crecimiento ilimitado, blancas, vellosas, secas y con un pigmento amarillo-naranja difusible al medio (A); el examen directo con azul de algodón mostró la presencia de macro y microconidios fusiformes, hifas delgadas y septadas organizadas en *coremium*.

Imagen 2. Cultivo de *Fusarium solani* (A) y examen directo del cultivo (B)



En la tabla 10 se presenta la distribución de cultivos por género del paciente, y se aprecia una distribución similar en ambos grupos, no encontrando relevancia estadística. Los cultivos negativos representan el 60% de los casos, mientras que del 40% de los casos que resultaron positivos, la mayoría fueron por dermatofitos y no se encontró diferencia entre género.

Tabla 10. Cultivo distribuido por género

Género	Cultivo				Total
	Negativo	Dermatofito	<i>Fusarium solani</i>	Otro (<i>Candida sp,</i> <i>Trichosporon sp,</i> Mohos)	
Femenino	14	8	1	5	28
Masculino	27	9	0	4	40
Total	41	17	1	9	68

En cuanto a la relación que hay entre el cultivo y el examen directo, en la tabla 11 se muestra que la estadística Ji cuadrada de Pearson no resultó significativa ($P=0.131$), demostrando la falta de relación entre ambas variables.

Tabla 11. Relación entre cultivo y examen directo

Examen Directo	Cultivo				Total
	Negativo	Dermatofito	<i>Fusarium solani</i>	Otro (<i>Candida</i> sp, <i>Trichosporon</i> sp, Mohos)	
Negativo	15	4	0	2	21
Filamentos	16	6	0	1	23
Filamentos Artrosporados	10	7	1	5	23
Filamentos + levaduras	0	0	0	1	1
Total	41	17	1	9	68

Ji cuadrada de Pearson= 13.764, $P=0.131$ no significativa

Con respecto a la asociación del cultivo con el tiempo de evolución de la onicomycosis, en la tabla 12 se muestran las frecuencias observadas. La estadística Ji cuadrada de Pearson fue igual a 5.403, con un $P= 0.863$, lo que indica la independencia que existe entre estas dos variables.

Tabla 12. Relación entre cultivo y la evolución de la onicomycosis

Tiempo de evolución	Cultivo				Total
	Negativo	Dermatofito	<i>Fusarium solani</i>	Otro (<i>Candida</i> sp, <i>Trichosporon</i> sp, Mohos)	
Desconocido	5	3	0	0	8
< 6 meses	9	4	0	2	15
7-12 meses	8	6	1	3	18
3 años	8	1	0	2	11

3.1-10 años	8	2	0	1	11
> 10 años	3	1	0	1	5
Total	41	17	1	9	68

12. DISCUSIÓN

En el presente estudio se observaron resultados similares a lo reportado en la literatura en población inmunocomprometida, ya que la mayoría de los cultivos resultaron negativos (60%), del 40% de los casos que resultaron positivos la mayoría fueron causados por dermatofitos (25%), *Candida*, y otros agentes el 13.2%; y sólo en el 1.5% (un caso) se aisló *Fusarium solani* en un paciente con LLA.

Existen escasos estudios en la literatura, la mayoría de los cuales son sólo reportes de caso, que evalúan la prevalencia de fusariosis diseminada en pacientes con neutropenia, encontrando una estrecha relación entre ambos padecimientos. En el presente estudio, la prevalencia de onicomycosis por *Fusarium* spp en pacientes con neutropenia fue similar a la encontrada en pacientes inmunocompetentes (1.5%).

Este hecho contradice la hipótesis en cuanto a que la inmunosupresión ocasionada por la neutropenia en pacientes con neoplasias hematológicas incrementaría el riesgo de desarrollar onicomycosis por *Fusarium*, sin embargo los hallazgos en este estudio concuerdan con lo encontrado en la población general, no encontrando una relación entre la neutropenia y la presencia de onicomycosis causada por este agente.

Es importante recalcar que la mayoría de los casos de onicomycosis no inician con el desarrollo de neoplasias, sino de manera independiente; los traumatismos repetidos suelen ser una de las causas de adquisición

de onicomicosis, pero las tiñas de los pies en el caso de los pacientes hospitalizados, sea que se haya desarrollado durante la hospitalización o bien que lo padezcan a su ingreso, puede predisponer a la aparición de onicomicosis por diferentes agentes.

Por otra parte, es importante establecer protocolos y cuidados para prevenir infecciones en los pacientes inmunosuprimidos. Los hallazgos del presente estudio indican que la posibilidad de encontrar onicomicosis por *Fusarium*, *Candida* y dermatofitos es similar a la posibilidad de encontrarla en pacientes inmunocompetentes, por lo tanto se debe considerar el tipo de inmunosupresión que el paciente presente, en este caso es importante resaltar que la neoplasia más frecuente fue la LLA, encontrando una asociación con onicomicosis en el 36% de los casos, la cual incluye el único caso de infección ungueal por *Fusarium* de este estudio.

No se encontró relación entre la presencia de onicomicosis y el tipo de neoplasia o su gravedad, sin embargo la onicomicosis puede ser el origen de infecciones diseminadas y complicaciones que requieren de más tratamientos y otro tipo de cuidados.

En resumen, las onicomicosis por *Fusarium* spp son poco frecuentes en la población en general (1.5%) y no existe relación con la neutropenia. Tampoco existe mayor posibilidad, en los pacientes con neutropenia, de desarrollar infecciones por este agente que en la población no neutropénica; sin embargo, es importante realizar exámenes directos a todos los pacientes con neutropenia y datos clínicos de onicomicosis con el fin de descartar la presencia de *Fusarium* spp, ya que la fusariosis diseminada sigue siendo una entidad potencialmente mortal.

La finalidad del trabajo no fue calcular factor de riesgo sino establecer si existía una mayor posibilidad de encontrar onicomicosis por *Fusarium* en pacientes con neoplasias hematológicas y cuáles serían los datos más

importantes de alerta en éstos casos, principalmente el grado de neutropenia y tiempo de padecerla, ya que puede ser el origen de otro tipo de infecciones agregadas y complicaciones que requieren de tratamientos más específicos y de costo elevado así como cuidados más específicos para evitar complicaciones y desenlaces fatales.

13. CONCLUSIONES

- La frecuencia de OM por MND del complejo *Fusarium* spp es similar en pacientes con neoplasias hematológicas y en personas inmunocompetentes.
- La neoplasia hematológica en la que se comprobó la presencia de *Fusarium solani* como agente etiológico de OM fue LLA.
- Los dermatofitos fueron los principales agentes etiológicos de onicomycosis al igual que en la población no inmunocomprometida.
- La presencia de neoplasias hematológicas y neutropenia no constituyeron un riesgo para el desarrollo de onicomycosis por *Fusarium* spp en esta población.
- El tipo de neoplasia ni la severidad de esta tuvieron asociación con la presencia de onicomycosis.
- Las características clínicas son importantes para el diagnóstico, sin embargo no siempre son sugestivas de onicomycosis por *Fusarium* spp, por lo cual ante la sospecha clínica es importante realizar examen directo y cultivo para identificar la especie, ya que se pueden presentar infecciones mixtas que pueden complicar el tratamiento y la respuesta terapéutica.

14. REFERENCIAS

1. Martínez EO, Tejada DL, Arenas R, Arroyo S, Porrás CF. Onychomycosis due to opportunistic molds. *An Bras Dermatol* 2015;90(3):334-337.
2. Herrán P, López H, Fierro-Arias L, Ponce RM, Hernandez M, Bonifaz A. Paroniquia micótica por *Fusarium solani*: reporte de caso y revisión de la literatura. *Dermatología CMQ* 2012;10(2):139-142.
3. Hwang S, Suh M, Ha G. Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol* 2012;24(2):175-180.
4. Ranakawa RR, Nagahawatte A. *Fusarium* onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulse therapy, and 1-year follow-up in nine cases. *International Journal of Dermatology* 2015;54:1275-1282.
5. Zuluaga de CA, de Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, Hurtado H, Manrique R. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomiosis en un laboratorio de micología de referencia. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33:251-256.
6. Gupta AK, Sibbald G, Lynde CW. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:783-787.
7. Gupta AK, Chang P, Del Rosso JQ. Onychomycosis in children: prevalence and management. *Pediatr Dermatol* 1998;15:464-471.
8. Ploysangam T, Lucky AW. Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:29-32.
9. Robert DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992;126(39):23-27.

10. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Poncer RM. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol* 2007;17:70-72.
11. Kenma ME, Elewski BE. A U.S. epidemiologic survey of superficial fungal diseases. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:539-542.
12. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-224.
13. Souza M, Matsuzawa T, Lyra L, Busso-Lopes A, Gonoï T, Zaninelle A, Trabasso P. *Fusarium napiforme* systemic infection: case report with molecular characterization and antifungal susceptibility tests. *SpringerPlus* 2014;3:492.
14. Al-Hatmi A, Bonifaz A, Calderón L, Curfs-Breuker I, Meis J, Diepeningen A, Hoog G. Proximal subungual onychomycosis caused by *Fusarium falciforme* successfully cured with posaconazole. *Br J Dermatol* 2015;173(1):253-255.
15. Martínez-Hernández L, Caro-Sánchez CH, Bonifaz A. Infecciones por *Fusarium*. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:432-442.
16. Ghannoum M, Isham N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? *PLoS Pathog* 2014;10(6). 10:e1004105. doi:10.1371/journal.ppat.1004105.
17. Bourgeois G, Cafardi J, Sellheyer K, Andea A. Disseminated *Fusarium* originating from toenail paronychia in a neutropenic patient. *Cutis* 2010; 85:191-194.
18. Nucci M, Varon A, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope B, Nouér, S. Increased incidence of invasive fusariosis with a cutaneous portal of entry. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1567-1572.
19. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2010; 52(4):e56-93

20. Zembower T (2014). *Infectious complications in cancer patients*, Switzerland. Springer Science & Business Media.
21. Díaz J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(5):7:13.
22. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbricht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mold diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob-Chemoter* 2011;66(1):5-14.
23. Jyh-You Liu, Wei-Ting Chen, Bor-Sheng Ko, Ming Yao, Po-Ren Hsueh, Cheng-Hsiang Hsiao, Yu-Min Kuo, Yee-Chun Chen. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients: a case report and literature review. *Medical Mycology* November 2011; 49:872–878
24. Vagace JM, Sanz-Rodriguez C, Casado MS, Alonso N, Garcia-Dominguez M, Garcia de la Llana F, *et al.* Resolution of disseminated fusariosis in a child with acute leukemia treated with combined antifungal therapy: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7:40
25. Lortholary O, Obenga G, Biswas P. International Retrospective Analysis of 73 Cases of Invasive Fusariosis Treated with Voriconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54(10):4446-4450
26. Nucci, M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:695-704.
27. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:479-504.

28. Crespo V, Delgado V. Micosis Ugueales. En V. Erchiga, & V. Florencio, *Atlas de Micología Cutánea* (págs. 9-11). Madrid, España: Loky & Dimas.
29. Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clinics of Dermatology* 2010;28:160-163.
30. Baran R, Tosti A, Piraccini B. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol* 1997;136:424-427.
31. Van der Straten MT, Balkis MM, Ghannoum MA. The role of non-dermatophyte molds in onychomycosis: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2002;15:89-98.
32. Calado NB, Sousa F jr, Gómez NO, Cardoso FR. *Fusarium* and skin nail infection: a report of eight cases from Natal, Brazil. *Mycopathologia* 2006;161:27-31.
33. Summerbell R, Cooper E, Bunn U, Jamieson F, Gupta A. Onychomycosis: a critical study of the techniques and criteria for confirming the etiologic significance of nondermatophytes. *Med Mycol* 2005;43:39-59.
34. Varon A, Nouér S, Barreiros G, Trope B, Magalhaes F, Akiti T, Nucci M. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect* 2014;68:85-89.
35. Arenas R, Bonifaz A, Padilla MC, Arce M, Atoche C, Barba J, et al. Onychomycosis. A Mexican survey. *Eur J Dermatol*. 2010; 20(5):611-4.
36. Daniel, W. D. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud*. 4ª edición en Español. México, Limusa Wiley. 2001.
37. Van Belle G, Fisher DL, Heagerty JP, Lumley T 2004. *Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences*. Willey-Interscience.

38. Kuehl, Robert O. *Diseño de Experimentos*. 2ª edición.
Internacional Thomson Editores México, 2001.

15. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

“Onicomycosis por *Fusarium* spp. en pacientes con neoplasias hematológicas”

Investigadores:

Dra. Lilia Mariana Saldaña Gómez, Investigador principal

M.C. Alexandro Bonifaz Trujillo, Investigador asociado

QFB Javier Araiza Santibañez Investigador asociado

QFB Isabel Dávila Rojas, Investigador asociado

Dr. Juan Julio Kassack Ipiña, Investigador asociado

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, investigador asociado

Esta forma de consentimiento pudiera tener palabras que yo no entienda. Le puedo preguntar al médico del estudio para que me explique cualquier palabra que yo no entienda totalmente o cualquier duda que yo tenga del estudio.

Como paciente con neoplasia hematológica, se me está invitando a participar en este estudio de investigación para ver qué tan frecuente son los hongos en las uñas de mis manos y pies

El hongo que van a buscar en mis uñas se llama *Fusarium* y es un hongo que puede estar en mis uñas sin producir problemas en mi cuerpo o puede producir en mis uñas una infección, que es una enfermedad que a veces no se siente y va haciendo las uñas gruesas, débiles, que se rompen fácilmente y cambian de color, a veces se puede despegar la uña.

Si yo decido participar en el estudio, debo acudir sólo una vez a revisión y una siguiente vez para conocer el resultado de mi estudio y si lo

necesito me digan mis médicos del estudio, qué me debo poner en mis uñas, el tratamiento y las revisiones que necesite para ver si ya se quitó el hongo, este tratamiento tendré que comprarlo por mi cuenta, como siempre lo he hecho con mis otros tratamientos.

Es importante que me realice este estudio porque el hongo puede destruir mis uñas y puede producir infecciones dentro mi cuerpo porque mis defensas están bajas.

Si decido entrar al estudio, el médico me hará varias preguntas sobre mis enfermedades, los medicamentos que tomo y me revisará mis uñas. Si decido entrar al estudio, debo seguir con las medicinas que tomo normalmente, no debo suspenderlas por ningún motivo; al entrar en este estudio no se me pedirá que lo haga.

El médico del estudio me hará una revisión de las uñas, tomará algunas fotos de ellas y me hará un raspado de las uñas de las manos y pies, raspándolas con una navajita sin lastimarme la piel, sólo será sobre la uña y no me dolerá, saldrá un polvito que van a mandar a estudiar en un laboratorio y ver si tengo el hongo, el cual no me costará porque estoy participando en este estudio.

Nadie que no esté en el estudio sabrá los resultados de mi estudio, para estudiar la muestra del raspado de mi uña solo le pondrán mis iniciales y el resultado será conocido solo por mí y mis médicos. Es muy probable que los resultados de todos los estudios se junten y se publiquen en una revista seria, por lo que les doy mi autorización para hacer esto a mis médicos, siempre y cuando no revelen quién soy.

Las fotografías se tomarán sin poner mi nombre en la fotografía por lo cual nadie sabrá que son mis uñas ni mis pies y sólo las verán los médicos que hagan este estudio.

Tengo derecho a hacer cualquier pregunta sobre el estudio cuando no entienda algo. Si no quiero hacerlas en este momento puedo volver

después y preguntar lo que no entienda o tenga duda. Puedo llamar a mis médicos si no puedo ir al hospital, al Dr. Alexandro Bonifaz al cel 55 26 99 26 90 (24hrs) o a la Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 hrs) o a la Dra. Lilia Mariana Saldaña Gómez al 55 33 99 43 42.

Si tengo duda o alguna pregunta sobre mis derechos como paciente de investigación, puedo llamar a la Dra. Estela García Elvira, que es la Presidenta del Comité de Ética al teléfono 2789-2000 extensión 1330, o acudir directamente a la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. No voy a firmar este papel a menos que entienda todo lo que me van a hacer y no tenga dudas. Los médicos del estudio me deben dar respuesta a todas mis preguntas y resolver mis dudas del estudio en el que quieren que participe.

Yo puedo decirles que no voy a entrar al estudio y no me va a afectar en mi atención que recibo en el hospital, no pierdo ninguno de mis beneficios como paciente del hospital. Solo debo decirles a mis médicos que no me interesa entrar al estudio, tampoco debo decirles por qué no quiero.

Ni los médicos del estudio ni el Hospital me van a pagar por entrar al estudio, ya que participo de manera voluntaria, sin presiones de ningún tipo y por nadie. Las consultas y tratamientos que no sean parte del estudio, debo pagarlas yo como normalmente lo hago.

Nombre del paciente _____

Fecha _____

Testigo 1 (Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Si yo o mis familiares tenemos algún problema o duda con el estudio, debo llamar al Dr. Alexandro Bonifaz al cel 55 26 99 26 90 (24hrs) o a la Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 hrs) o a la Dra. Lilia Mariana Saldaña Gómez al 55 33 99 43 42.

En caso de requerir atención médica debo ir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16 hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible para mí las 24 hrs.

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales del paciente: _____, Edad: _____, Sexo: _____, Fecha: _____.

Antecedentes médicos

Tipo de neoplasia hematológica que presenta¹: _____.

Fecha de diagnóstico de la neoplasia hematológica: _____ Evolución: _____ días.

Neutrófilos/ μ L: _____ Desde el día: _____.

Clínica

Tipo de onicopatía²: _____

Ilustración 1. Posición de las uñas en los dedos de un miembro

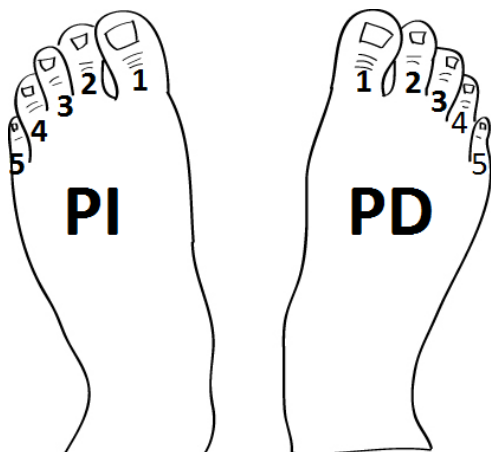


Tabla 1. Claves de onicopatías

Clave	Patología
PO	Perionixis
PQ	Paquioniquia
E	Estrías
X	Xantoniquia
OL	Onicolisis
ODT	Onicomicosis Distrófica Total
OBS	Onicomicosis Blanca Superficial
OSL	Onicomicosis Subungueal Lateral
OSD	Onicomicosis Subungueal Distal
OSP	Onicomicosis Subungueal Proximal

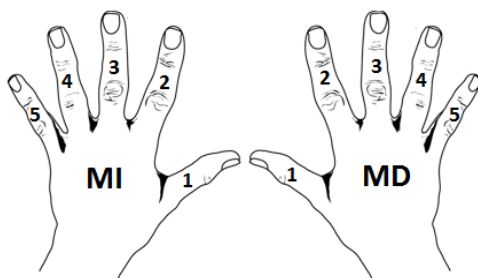


Tabla 2. Señalar uñas afectadas

Miembro afectado	Dedo(s) de uña(s) afectada(s)				
Pie Derecho (PD)	1	2	3	4	5
Pie Izquierdo (PI)	1	2	3	4	5
Mano Derecha (MD)	1	2	3	4	5
Mano Izquierda (MI)	1	2	3	4	5

¹ LAL (Leucemia Aguda Linfoblástica); LLC (Leucemia Linfocítica Crónica); LMA (Leucemia Mieloide Aguda); LMC (Leucemia Mieloide Crónica); Otro (especificar)

² P. ej.: **PI (1, 3, 5)**, **PO-ODT-OL**, señala la presencia de perionixis en la uña del primer dedo del pie izquierdo, OM distrófica total en la del tercer dedo, y onicolisis en la del quinto dedo.

MD (1-5), **BS**, señala la presencia de onicomicosis blanca superficial en las cinco uñas de la mano derecha

Tiempo de evolución de la onicopatía:_____.

Causa probable³:_____.

Tratamiento

Tabla 3. Tratamiento oncológico administrado al paciente desde el inicio de la neoplasia hematológica

Tratamiento	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de término	Observaciones ⁴
Oncológico				
Bacteriano				
Micológico				

³ Tiña previa, traumatismo, extracción de uña, humedad, especificar otro

⁴ P. ej.: Profiláctico, alergias, etc.

Otros				

Resultados

Examen directo⁵: _____ Onicomycosis⁶: _____.

Cultivo 1: _____.

Cultivo 2⁷: _____.

Cultivo 3⁷: _____.

⁵ **Filamentos y/o conidios. Abundantes o escasos. Negativo**, si no se observan estructuras micóticas.

Señalar número de uña

⁶ Positivo o negativo

⁷ En caso de haber obtenido crecimiento en el cultivo 1

ANEXO 3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AA	Anemia Aplásica
LCP	Leucemia de Células Peludas
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LNH	Linfoma No Hodgkin
MM	Mieloma Múltiple
MND	Mohos No Dermatofíticos
	Onicomycosis Blanca
OBS	Superficial
ODT	Onicomycosis Distrófica Total
OM	Onicomycosis
	Onicomycosis Subungueal
OSD	Distal
	Onicomycosis Subungueal
OSL	Lateral
	Onicomycosis Subungueal
OSP	Proximal
	Trasplante de Células
TCH	Hematopoyéticas