

ESTUDIO ETIOLÓGICO DE LAS MICOSIS UNGUEALES EN GRANADA, DURANTE  
LA DÉCADA 1995- 2004

**V. César Delgado Ceballos**



**ÍNDICE:**

1.- INTRODUCCIÓN:	5
1.1.- Generalidades sobre micología cutánea.	6
1.- Taxonomía de los hongos:	6
Introducción a la taxonomía de los hongos	6
Taxonomía de los dermatofitos	12
Taxonomía de las levaduras	20
Taxonomía de los mohos.	22
2.- Investigación micológica:	24
Toma de muestra	24
Examen directo	25
Cultivo:	25
Siembra	25
Medios de cultivo	26
Protocolo de identificación:	28
Dermatofitos	28
Cándidas	33
Mohos	35
Terapéutica antifúngica general.	35
1.2.- Las uñas:	49
1.- Introducción	49
2.- Concepto	49
3.- Anatomía macroscópica	49
4.- Anatomía microscópica	50
5.- Vascularización	51
6.- Dinámica ungueal	51
7.- Modificaciones por la edad	51
8.- Lesiones elementales	51
1.3.- Las uñas y los hongos:	53
1.- Introducción	53
2.- Etiología:	54
Infección primaria: dermatofitos	55

Infección secundaria: cándidas	55
Infección oportunista: mohos.	55
3.- Diagnóstico clínico.	57
4.- Diagnóstico diferencial.	60
5.- Investigación micologica:	61
Toma micológica	61
E.D. (KOH)	62
Cultivo	63
Histología	63
Criterios de diagnóstico micológico.	64
Tratamiento etiológico específico	64
Tiña ungueal	65
Candidosis ungueal	66
Onicomycosis por mohos	66
1.4.- Estado actual de las micosis ungueales.	66
1.- Introducción	66
2.- Epidemiología internacional.	68
3.- Epidemiología nacional.	70
4.- Diagnóstico	74
5.- Clínica	78
6.- Terapéutica	82
1.5.- Estudio bibliográfico.	83
2.- OBJETIVOS	84
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	86
1.- Selección de pacientes	87
2.- Estudio micológico	87
Toma de muestra	87
Examen directo (KOH)	87
Cultivo	87
Identificación dermatofitos	87
Identificación de cándidas	88
Identificación de mohos	88
3.- Ficha	88
4.- Tratamiento estadístico	88

4.- RESULTADOS	90
1.- Resultados globales.	93
2.- Cepas aisladas	94
3.- Distribución por localización	96
4.- Distribución por sexo	97
5.- Relación grupo y localización	98
6.- Dermatofitos	101
7.- Cándidas	104
8.- Mohos	107
5.- DISCUSIÓN:	111
6.- CONCLUSIONES	116
7.- BIBLIOGRAFÍA	118

# **1.- INTRODUCCIÓN**

## 1.- INTRODUCCION:

### 1.1.- Generalidades sobre micología cutánea:

## 1.- TAXONOMÍA DE LOS HONGOS:

### INTRODUCCIÓN A LA TAXONOMÍA DE LOS HONGOS.

#### **El *regnum fungi***

Durante largo tiempo los hongos fueron estudiados junto con las plantas, con las que parecían mostrar una mayor semejanza. Ya en los años 60 de nuestro siglo, y sobre todo a partir del ordenamiento de Whittaker en 1969 (Whittaker R.H 1969), las abrumadoras evidencias acumuladas, tanto en el plano morfológico como fisiológico y bioquímico, llevaron a reservar para ellos una parcela separada en forma de un tercer reino, que venía a situarse entre los animales y las plantas, por un lado, y los protistas y moneras por otro.

A partir de la década de los 80, el aporte de nuevos datos bioquímicos y ultraestructurales y, más recientemente, la llegada de las técnicas de biología molecular, han venido a complicar este panorama clásico. En la actualidad el número de reinos ha ascendido a 6, o incluso 7 según algunos autores (Corliss J.O. 1994), y algunos grupos de especies tradicionalmente consideradas como hongos y que se ajustan a la definición dada para los mismos, se encuentran fuera del *Regnum Fungi*, repartidos en los reinos *Chromista* y *Protozoa*. En todo caso, solo dos hongos de importancia médica, *Pythium insidiosum* y *Rhinosporidium seeberi*, se encuentran en el primero de ellos, aunque es posible que el alga *Prototheca wickerhamii*, responsable de esporádicos casos de infección subcutánea, termine también por incluirse en este grupo.

Los organismos que estudiamos en el *Regnum Fungi* se conocen también como *Eumycetes* u hongos verdaderos, y se dividen en los cuatro Phylla que figuran en el Cuadro 2.

Desde un punto de vista filogenético, el *Regnum Fungi* parece haber derivado de los *Protozoa*, antes de que se separaran los reinos *Animalia* y *Plantae* (Guoy M. 1989). Ciertos hallazgos en las secuencias moleculares, junto con la presencia de quitina y la ausencia de cloroplastos, parecen indicar que los hongos se encuentran

más próximos a los animales que a las plantas, con las que durante tanto tiempo fueron asimilados (Embley T.M. 1994).

Las modernas técnicas de biología molecular han permitido calcular que el taxón más primitivo fue el de los *Chytridiomycota*, del que se originaron hace unos 550 millones de años los *Ascomycota* y *Basidiomycota* en un tronco común que, a su vez, se diversificó hace unos 400 millones de años, cuando ya las plantas primitivas habían invadido la tierra firme (Berbee ML. 1993). Los primeros hongos terrestres aparecen en el periodo Silúrico, en la Era Paleozoica. En la Era Mesozoica, cuando los dinosaurios se extendieron por la superficie de la tierra, los hongos abundaban ya y sus fósiles se han conservado junto con los de las plantas de las que se alimentaban. Se cree que en este periodo, hace unos 300 millones de años, se originaron los hongos queratinofílicos saprofitos. Más tarde, en la Era Cenozoica y paralelamente a la aparición de los mamíferos y aves, emergieron los dermatofitos, de los que las especies antropofílicas se remontan solo a los últimos 300.000 años (aparición del *Homo sapiens*).

En la actualidad, el *Regnum Fungi* se halla dividido en 4 *Phylla*: *Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Chytridiomycota* y *Zygomycota*, cada uno de los cuales se caracteriza por una diferente vía o método de reproducción sexuada (Hawksworth DL. 1995).

Los datos aportados por las técnicas ultraestructurales y de secuenciación molecular, han hecho evidente que los numerosos hongos caracterizados por una vía de reproducción exclusivamente asexuada (que anteriormente se incluían en las clasificaciones como *Deuteromycota*, o *Fungi imperfectii*), pueden sin excepción ser encuadrados en alguno de los 4 *Phylla* arriba citados, que son los únicos actualmente admitidos, por lo que resulta inaceptable otorgarles la categoría de un taxón separado. En tiempos recientes, hay una creciente tendencia a referirse a estos hongos, cuya reproducción sexuada es desconocida, como “mitospóricos”, aludiendo a la ausencia de estadio meiotico en su secuencia reproductora (Sutton BC.1993).

Regnum	Phyllum
• Animalia	
• Plantae	
• <b>Fungi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chytridiomycota</b></li> <li>• <b>Zygomycota</b></li> <li>• <b>Ascomycota</b></li> <li>• <b>Basidiomycota</b></li> </ul>
• Protozoa	
• Monera	

### Clasificación de los seres vivos (Whittaker)

\*\*\*\*\*

Un aspecto de gran interés para nosotros es el de la terminología aplicable a los hongos llamados **pleomórficos**, que son aquellos que poseen formas de reproducción, tanto sexuales como asexuadas, ya que en este grupo se encuentran muchas de las especies patógenas. De hecho, la casi totalidad de estos hongos se describieron en su forma asexuada, que es la que se encuentra en las lesiones parasitarias micóticas, en la piel o en los órganos internos, y los nombres que recibieron entonces se encontraban ya sólidamente introducidos y admitidos cuando, eventualmente, se produjo el hallazgo y la descripción (bajo otra denominación) de la forma sexual.

Se designa a la forma asexuada como **anamorfo** (o **sinanamorfo**, cuando hay más de una), en contraposición a la forma sexuada, que se conoce como **teleomorfo**. Por ejemplo, *Microsporum canis* es el nombre bajo el que comúnmente conocemos a un hongo, cuya identificación se basó en la micromorfología de sus colonias - aisladas a partir de lesiones cutáneas humanas -, que presentan tan sólo elementos de reproducción asexuada (conidias). Posteriormente, se encontró que este hongo podía reproducirse también por vía sexuada, y pudo situarse, gracias a las características de esta forma de reproducción, dentro del phylum *Ascomycota*, en el género *Arthroderma*, asignándosele el nombre de *Arthroderma otae*. Este representa, por tanto, el **teleomorfo** de esta especie, en tanto que el apelativo clásico, *M.canis*, correspondería al **anamorfo**. En estos casos, ambos nombres se consideran válidos, y en la práctica se sigue empleando este último, aunque desde un punto de vista puramente taxonómico se dé preeminencia al correspondiente a la forma sexuada.

Puede darse el caso de que lo que nos parece una sola especie, basándonos en el estudio de su morfología asexuada, corresponda en realidad a un complejo constituido por dos o hasta tres especies sexuadas. Por ejemplo, el hongo dermatofito que conocemos como *Microsporum gypseum* es el anamorfo de dos especies distintas, *Arthroderma gypseum* y *A.incurvatum*.

En general, en la literatura micológica médica seguimos utilizando los nombres de los **anamorfos** (p.e. *Microsporum canis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*,...) en lugar de los correspondientes **teleomorfos** (*Arthroderma otae*, *Ajellomyces capsulatus*, *Filobasidiella neoformans*,...), debido tanto a la ya larga y universal aceptación de los primeros como a que, en el laboratorio, son precisamente las formas asexuadas las que vamos a encontrarnos, puesto que una micosis determinada estará siempre causada por un agente patógeno individual, perteneciente a un signo (o sexo) dado (hongos heterotálicos). En la práctica, sólo de modo excepcional se encuentran en el Laboratorio formas perfectas (sexuadas) de algunas especies homotálicas, que suelen ser contaminantes.

Además, muchos de los hongos patógenos más comunes, incluidos la mayoría de los agentes de dermatomicosis, como *Trichophyton rubrum*, *T.tonsurans*, *T.violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Cándida albicans*, *Malassezia globosa*...

etc., carecen todavía de estadio sexual conocido, y son por tanto especies **mitósporas**, identificables solo y exclusivamente por las características morfológicas o biológicas de sus formas asexuadas, las únicas que, hasta la fecha, se han podido encontrar. De hecho, en algunas especies muy adaptadas al parasitismo, como *T.rubrum*, parece haberse extinguido uno de los sexos en el curso de la evolución, dado que todos los aislamientos de origen humano que se han podido analizar corresponden al mismo signo (sexo).

\*\*\*\*\*

### **Los grandes Phylla. Posición taxonómica de los principales hongos patógenos**

Describiremos a continuación las características principales de los cuatro grandes phylla que componen el *Regnum Fungi*, consignando la posición taxonómica de los principales hongos patógenos, con especial hincapié en las especies causantes de Micosis Superficiales.

**1.- Phylum Chytridiomycota.** Grupo de hongos caracterizados por ser predominantemente unicelulares y poseer zoosporos flagelados. Comprende alrededor de 800 especies, primariamente parásitos de las algas y algunos invertebrados. Ninguna tiene capacidad patógena para el hombre.

**2.- Phylum Zygomycota.** Hongos filamentosos caracterizados por un micelio carente de septos o tabiques, salvo en la vecindad de las estructuras reproductoras. La reproducción asexuada se lleva a cabo primariamente mediante esporos unicelulares contenidos en estructuras sacciformes denominadas esporangios, y la sexuada mediante *zygospores*.

El phylum *Zygomycota* comprende alrededor de 1000 especies, la mayoría de las cuales son saprofitos del suelo o parásitos de insectos. Solo unas pocas tienen importancia médica. Dentro del Orden *Mucorales* se encuentran varios patógenos oportunistas en los géneros *Múcor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Saksenaea*, agentes de las enfermedades conocidas globalmente como **zycomicosis** o **mucormicosis**. Son enfermedades raras en individuos inmunocompetentes, donde sólo dan lugar a lesiones cutáneas en la zona de inoculación (habitualmente traumática), con buena respuesta tras limpieza quirúrgica y tratamiento antifúngico. En cambio en enfermos debilitados las mucormicosis representan la infección micótica más grave y la evolución es a menudo fulminante. La afectación más

común es la rinofacial (zigomicosis rinocerebral), seguida de la pulmonar y la cutánea. Aunque los factores predisponentes más habituales son la diabetes, las hemopatías malignas (leucemia o linfoma), la terapia inmunosupresora y el SIDA, las formas cutáneas se asocian más con quemaduras extensas y traumatismos graves.

En el Orden *Entomophthorales* las especies *Basidiobolus ranarum* y *Conidiobolus coronatus* dan lugar a infecciones crónicas, de progresión muy lenta y generalmente limitadas al tejido celular subcutáneo, y aparecen en individuos sanos. La zigomicosis causada por *Basidiobolus* se localiza preferentemente en los miembros o en el tronco, mientras que *Conidiobolus* ocasiona típicamente lesiones granulomatosas y polipoides limitadas a la zona nasal. Ambas micosis se han descrito fundamentalmente en la India, África y Sudamérica.

Algunos autores (Hawksworth DL. 1998) incluyen provisionalmente la especie *Loboa lobo*, entre los Zygomycota, aunque admitiendo que su posición taxonómica permanece dudosa, dada la imposibilidad de cultivarla. *L.loboi* es el agente de la **blastomicosis queloidiana** o enfermedad de Lobo, limitada a las regiones tropicales del Nuevo Mundo y caracterizada por la aparición progresiva de lesiones cutáneas en forma de placas infiltradas o de nódulos y tumoraciones de aspecto “queloideo”.

**3.- Phylum Ascomycota.** El nombre de este phylum deriva del asco, estructura en forma de bolsa o saco en que se forman los esporos, tras un proceso de cariogamia y meiosis. Es el mayor de los grandes taxones del *Regnum Fungi* y engloba unas 32000 especies, a las que habría que añadir otras 14000 especies mitósporas, que se cree pertenecen al mismo <sup>8</sup> y entre las que se encuentran la mayoría de los hongos patógenos para el hombre y los animales superiores.

En este grupo están los principales agentes de **micosis superficiales** en nuestro ámbito geográfico: las levaduras del género *Cándida*, causantes de **candidosis cutáneas y mucosas**, y los hongos filamentosos que llamamos Dermatofitos, agentes de las **tiñas o dermatofitosis**, que se engloban en el género *Arthroderma* (anamorfos: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*), dentro del orden *Onygenales*. También se incluyen las levaduras *Dipodascus capitatus* (anamorfo: *Blastoschyzomyces capitatus*, a menudo confundida morfológicamente con *Trichosporon*) y *Endomyces* (anamorfo: *Geotrichum*), causantes de **micosis sistémicas** en inmunodeprimidos.

Además, en el orden *Dothideales* se encuentran los hongos causantes de la **pedra negra** (*Piedraia hortae*) y de algunos **micetomas** (*Neotestudina rosatii*); en el Orden *Onygenales*, los de la **adiaspiromicosis** (*Emmonsia parva* y *Emmonsia crescens*) y de la **histoplamosis** (*Ajellomyces (Histoplasma) capsulatus*); y, por último, en el orden *Microascales*, *Pseudoallescheria boydii* (anamorfo: *Scedosporium apiospermum*), agente de **micetomas** y de **infecciones oportunistas**.

Por último, el phylum *Ascomycota* también abarca las numerosas especies mitospóricas incluidas en los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* (Orden *Eurotiales*) y *Acremonium* (Orden *Hypocreales*), patógenos oportunistas; los agentes de la **esporotricosis** (*Sporothrix schenckii*, Orden *Ophiostomatales*) y de la **coccidioidomicosis** (*Coccidioides immitis*, Orden *Onygenales*); así como los géneros *Hortaea (Exophiala)*, asociado a la **Tinea nigra**, y *Fonsecaea*, *Madurella*, *Paracoccidioides*, *Phialophora* y *Wangiella*, causantes de **phaeohyphomicosis**, superficiales y profundas, cuya ubicación taxonómica permanece incierta hasta ahora.

**4.- Phylum Basidiomycota.** Se caracterizan por formar los esporos sexuales de forma exógena en una estructura peculiar llamada basidio, por poseer septos complejos (doliporos), y por la presencia de hifas dicarióticas, que incluyen núcleos de origen diferente y dan lugar a las llamadas *clamp-connections*.

A este phylum, bastante menos numeroso que el anterior, pertenecen la mayoría de las setas, y comprende sólo unos pocos hongos con importancia en Micología Médica, situados en los géneros *Filobasidiella* (anamorfo: *Cryptococcus*), agente de la **criptococosis**, *Trichosporon* asociado a la **Piedra blanca**, y *Malassezia* causante de la **Pitiriasis versicolor**, siendo estos últimos mitospóricos.

## TAXONOMÍA DE LOS DERMATOFITOS

Los **Dermatofitos** constituyen un grupo de hongos estrechamente relacionados desde el punto de vista taxonómico y caracterizados por su queratinofilia: capacidad para invadir las estructuras queratinizadas, es decir la piel, uñas, el pelo o las plumas de los animales sobre los que ejercen su actividad parasitaria. En clínica humana, los dermatofitos son los agentes causales de las

enfermedades cutáneas que conocemos como **Dermatofitosis o Tiñas** (*sensu lato*). (Rebell G. 1970) (Rippon JW 1988)

Los **Dermatofitos** se clasifican en tres géneros anamorfos, *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos géneros se incluían antiguamente en el desaparecido phylum *Deuteromycota*, también conocido como *Fungi imperfectii* porque agrupaba los hongos carentes de estadio sexual conocido y por tanto imperfectos. Como ya se ha dicho, la tendencia actual rechaza la inclusión de este apartado entre los grandes taxa, y aconseja denominar **mitospóricos** a los hongos que se reproducen solo por vía asexual.

No obstante, una parte de los dermatofitos poseen estadios de reproducción sexual que han permitido ubicarlos apropiadamente entre los *Ascomycota*, en el Orden *Onygenales*, Familia *Arthrodermataceae*, genero *Arthroderma*. Este ordenamiento, más correcto desde una perspectiva taxonómica, es aplicable a todo este grupo de hongos en su conjunto, incluso a las especies sin estadio sexual conocido. (Vanbreuseghen R. 1978)

Pese a ello, se conserva en la práctica la terminología alusiva a las formas imperfectas o anamorfos por razones de conveniencia, al estar estos nombres aceptados universalmente desde hace mucho tiempo, y también porque la mayoría de las especies patógenas habituales en el mundo occidental carecen de teleomorfo conocido. Además, en el laboratorio encontramos siempre las formas asexuadas, como ya se dijo anteriormente, y son las estructuras microscópicas de éstas, es decir las conidias, las que van a constituir las bases para su identificación.

En la actualidad, el grupo de los dermatofitos está constituido por unas 40 especies distintas, aunque solo 28 de ellas se consideran realmente patógenas. De hecho, en una región geográfica determinada solo suelen encontrarse 6 u 8 especies de manera habitual. En España estas especies son: *Microsporum canis*, *M.gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T.rubrum*, *T.tonsurans*, *T.violaceum*, *T.verrucosum* y *Epidermophyton floccosum*.

Desde un punto de vista epidemiológico los dermatofitos suelen dividirse en tres grandes grupos, dependiendo de cual sea su hábitat principal. Así, se distinguen dermatofitos **geofilicos**, cuyo nicho ecológico está en el suelo, donde se alimentan de restos queratinosos y de donde pueden pasar a infectar las estructuras

queratinizadas de animales u hombres vivos; **zoofilicos**, adaptados a la asimilación de la queratina *in vivo* en diferentes animales; y por ultimo **antropofilicos**, que han llevado la selectividad en el parasitismo hasta el punto de hacerse por completo dependientes de la queratina humana. En los cuadros siguientes figuran las especies incluidas en cada uno de estos grupos, separando las más frecuentes o de distribución cosmopolita, de las infrecuentes o limitadas a ciertas regiones geográficas. (Kane J. 1997)

En el plano epidemiológico reviste gran interés conocer, en el caso de los dermatofitos zoofilicos, las especies animales que habitualmente parasitan, pues ello va a darnos a veces la clave del origen de la infección. En nuestro medio los animales habitualmente implicados son los gatos domésticos y, en menor medida, los perros en las infecciones por *M.canis*, y los roedores (conejos, hamsters....) en las ocasionadas por *T.mentagrophytes*. (St-Germain G. 1996)

Además, en la clínica humana, ciertos dermatofitos manifiestan predilección por invadir determinadas zonas de la piel, los pelos o las uñas. Esto permite relacionar las especies aisladas con la forma clínica y proporciona una perspectiva más correcta a los estudios epidemiológicos.

Los cambios acaecidos en la epidemiología de estos hongos a lo largo del pasado siglo han llevado a la desaparición virtual de especies otrora frecuentes en Europa, como *Microsporium audouinii* o *Trichohyton schonleinii*. De hecho, la incidencia de los otros dermatofitos también se ha modificado profundamente, ya que las especies antropofilicas causantes de tinea capitis *T.violaceum* y *T.tonsurans*, muy comunes en los años treinta, cuarenta y cincuenta en España, se han hecho raras a partir de la introducción de la griseofulvina, siendo reemplazadas por especies zoofilicas como *M.canis* y *T.mentagrophytes*. Por otra parte *T.rubrum*, rara vez aislado en los primeros trabajos, se ha tornado cada vez más frecuente a lo largo de la ultima década. De hecho, el reciente predominio de los dermatofitos antropofilicos en nuestra región geográfica se ha realizado a expensas de esta última especie, mientras que los clásicos agentes de tinea capitis endóthrix, *T,tonsurans* y *T.violaceum*, no han aumentado su incidencia. En nuestro país, *M.canis* sigue siendo el agente causal de la tinea capitis prepuberal en mas de un 70% de los casos (Jaen y Crespo, datos no publicados). Los interesados en obtener información más detallada y actualizada a cerca de la epidemiología de los

dermatofitos en nuestro país pueden consultar los trabajos de revisión publicados por Pereiro-Miguens *et al* (1996) y Crespo *et al* (1999)

Clasificación de los Dermatofitos.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Epidermophyton Sabouraud</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>E. floccosum</i></li> <li>– <i>E. stockdaleae</i></li> </ul> </li>   <li>• <i>Microsporum Gruby</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>M. amazunicum</i></li> <li>– <i>M. audouinii</i></li> <li>– <i>M. boullardii</i></li> <li>– <i>M. cookei</i></li> <li>– <i>M. canis</i></li> <li>– <i>M. equinum</i></li> <li>– <i>M. ferrugineum</i></li> <li>– <i>M. fulvum</i></li> <li>– <i>M. gallinae</i></li> <li>– <i>M. gypseum</i></li> <li>– <i>M. nanum</i></li> <li>– <i>M. persicolor</i></li> <li>– <i>M. praecox</i></li> <li>– <i>M. racemosum</i></li> <li>– <i>M. ripariae</i></li> <li>– <i>M. vanbreuseghemii</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichophyton Malmsten</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>T. ajelloi</i></li> <li>– <i>T. concentricum</i></li> <li>– <i>T. equinum</i></li> <li>– <i>T. flavescens</i></li> <li>– <i>T. georgiae</i></li> <li>– <i>T. gloriae</i></li> <li>– <i>T. gourvilli</i></li> <li>– <i>T. logituum</i></li> <li>– <i>T. marlatii</i></li> <li>– <i>T. megninii</i></li> <li>– <i>T. mentagrophytes</i></li> <li>– <i>T. phaseoliforme</i></li> <li>– <i>T. rubrum</i></li> <li>– <i>T. schonleinii</i></li> <li>– <i>T. simii</i></li> <li>– <i>T. soudanense</i></li> <li>– <i>T. terrestre</i></li> <li>– <i>T. tonsurans</i></li> <li>– <i>T. vanbreuseghemii</i></li> <li>– <i>T. verrucosum</i></li> <li>– <i>T. violaceum</i></li> </ul> </li> </ul>

**En verde:** Especies no patógenas.

**En rojo:** Especies aisladas habitualmente en España

Dermatofitos geofílicos.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuentes/ cosmopolitas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>M. gypseum</i></li> <li>– <i>M. fulvum</i></li> <li>– <i>M. nanum</i></li> <li>– <i>T. ajelloi</i></li> <li>– <i>T. terrestre</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raras/ limitadas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>M. racemosum</i></li> <li>– <i>M. cookie</i></li> </ul> </li> </ul>

Dermatofitos zoofílicos.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuentes/cosmopolitas               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>M. canis</i></li> <li>○ <i>T. mentagrophytes var. mentagrophytes</i></li> <li>○ <i>T. verrucosum</i></li> <li>○ <i>T. equinum</i></li> <li>○ <i>M. equinum</i></li> <li>○ <i>M. gallinae</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raras/ limitadas               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>T. mentagrophytes var. erinacei</i></li> <li>○ <i>T. mentagrophytes var. quinckeanum</i></li> <li>○ <i>T. simii</i></li> <li>○ <i>M. persicolor</i></li> </ul> </li> </ul>

Dermatofitos zoofilicos	
Especie	Huésped animal
<i>M. canis</i>	gatos, perros, roedores
<i>M.gallinae</i>	gallinas
<i>T.equinum</i>	caballos
<i>T.verrucosum</i>	vacunos, caballos
<i>T.mentagrophytes</i> <i>var. mentagrophytes</i> <i>var. erinacei</i> <i>var. quinckeanum</i>	conejos, perros, cerdos roedores (erizos) roedores (ratones)

Dermatofitos antropofilicos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuentes/cosmopolita               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>T.rubrum</i></li> <li>– <i>T. tonsurans</i></li> <li>– <i>T. violaceum</i></li> <li>– <i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i></li> <li>– <i>T. shönleinii</i></li> <li>– <i>E. floccosum</i></li> <li>– <i>M.audouinii</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raras/ limitadas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>T. concentricum</i></li> <li>– <i>T. megninii</i></li> <li>– <i>T. soudanense</i></li> <li>– <i>T. gourvilii</i></li> <li>– <i>T. yaoundei</i></li> <li>– <i>M. ferrugineum</i></li> </ul> </li> </ul>

<b>Dermatofitos y Dermatofitosis</b>	
<b><i>E.floccosum</i></b>	<b>Ingles, pies, uñas</b>
<b><i>M. canis</i></b>	<b>Pelo, piel lampiña</b>
<b><i>M. gypseum</i></b>	<b>Pelo, piel lampiña</b>
<b><i>T.rubrum</i></b>	<b>Uñas, pies, ingles</b>
<b><i>T.mentagrophytes</i></b>	
<b><i>var. mentagrophytes</i></b>	<b>Piel lampiña, barba</b>
<b><i>var. interdigitale</i></b>	<b>Pies</b>
<b><i>T. violaceum</i></b>	<b>Pelo</b>
<b><i>T.tonsurans</i></b>	<b>Pelo</b>
<b><i>T.verrucosum</i></b>	<b>Pelo, barba, piel</b>

## TAXONOMIA DE LAS LEVADURAS

Desde un punto de vista clínico, las dermatosis ocasionadas por hongos levaduriformes están representadas por tres entidades morbosas bien definidas: las **candidiasis cutaneomucosas**, la **pitiriasis versicolor** y la **piedra blanca**. Las levaduras causantes de estas micosis superficiales son, respectivamente, unos pocos miembros del numeroso género *Cándida*, encabezados por *C.albicans*; la levadura lipofílica *Malassezia globosa*; y las especies artrosporadas que agrupamos provisionalmente bajo la denominación de *Trichosporon beigellii*. Debido a su rareza, no consideraremos aquí las infecciones cutáneas producidas por la levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans*, que en la mayoría de los casos solo representan una localización de la enfermedad diseminada, casi siempre en pacientes inmunodeprimidos.

El género ***Cándida*** comprende más de un centenar de especies, de las que solo 8 poseen verdadera importancia como patógenos para la especie humana: *Cándida albicans*, *Cándida (Torulopsis) glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. lusitaniae*. Cuatro de estas especies tienen teleomorfos conocidos, todos en el phylum *Ascomycota*: *Issatchenkia orientalis* (*C. krusei*), *Kluyveromyces marxianus* (*C. kefyr*), *Pichia guilliermondii* (*C. guilliermondii*) y *Clavispora lusitaniae* (*C. lusitaniae*). Todas ellas se caracterizan por desarrollar colonias levaduriformes de color blanco en los medios de aislamiento rutinarios y, salvo *C.glabrata*, por producir pseudomicelio en medio CMA. (Crespo et al. 2005) (Guillot J. 1996)

Desde un punto de vista epidemiológico, todas estas levaduras son cosmopolitas. *C. albicans*, la especie más aislada en los distintos cuadros patológicos, es también la más común como simple saprofito en todas las localizaciones del cuerpo humano, en particular a nivel de tubo digestivo (0-55%), vagina (2-68%) y cavidad oral (2-41%) (Odds, 1988). Las restantes especies se ven implicadas en clínica humana en distinta medida. En particular *C. tropicalis* parece ser, tras *C. albicans*, la principal agente de lesiones orales y *C. glabrata* es la más prevalente en vaginitis, siendo también causa de estomatitis asociada a prótesis dentales. *C. krusei*, probablemente debido a su resistencia al fluconazol, ha aumentado mucho su incidencia en cuadros sistémicos, y *C. parapsilosis* se aísla

con gran frecuencia en la región ungueal, tanto en condiciones normales como en onicomicosis.

En líneas generales, el aislamiento de *C.albicans* a partir de una lesión cutánea o mucosa clínicamente sospechosa debe considerarse como válido desde un punto de vista etiológico. En cambio el hallazgo de las otras especies por sí solo no es suficiente, y para ser consideradas responsables del cuadro clínico tienen que reunirse ciertas condiciones o **criterios de patogenicidad**. En primer lugar, que la clínica sea sugestiva de candidiasis; segundo, que se observen levaduras abundantes y/o pseudomicelio en el examen directo; y tercero, que se aíse en cultivo sólo esa especie y con un número significativo de colonias, o bien que se confirme el aislamiento en un segundo cultivo practicado con posterioridad.

**El género *Malassezia*** comprende en la actualidad 7 especies cuya característica común es su lipofilia y su gemación monopolar a través de un collarete característico, junto con la formación de pseudomicelio. (Guého, Midgley & Guillot, 1996). Casi todas ellas se han aislado como comensales de la piel humana en áreas seboreicas, en particular *M.symphodialis*, *M.globosa* y *M.restricta*. En cambio, *M.furfur* (*sensu stricto*) y *M.obtusa* son muy raras, y *M.pachydermatis* parece más adaptada a la piel de algunos carnívoros domésticos, donde se la encuentra como causante de otitis externa (Guillot, Chermette & Guého, 1994).

En dos estudios llevados a cabo recientemente, *M.globosa* aparece como el principal (si no único) agente etiológico responsable de la **pitiriasis versicolor** (Crespo *et al*, 1999, Crespo *et al*, 2000, Crespo & Delgado, 2006). Esta especie se aísla también con una frecuencia elevada, junto a *M.restricta*, en las lesiones de dermatitis seboreica a nivel de la cara y cuero cabelludo, pero su posible implicación en la patogenia de este proceso requiere ulteriores estudios. Midgley (2000) y Crespo & Delgado (2002) han publicado sendas revisiones sobre el papel de las levaduras *Malassezia* en este y otros cuadros dermatológicos, como la dermatitis atópica, la foliculitis, la pustulosis neonatal, la papilomatosis confluyente y reticulada y las onicomicosis.

**El género *Trichosporon*** ha sido objeto de una completa revisión basada en caracteres moleculares (Guého *et al*, 1992), que ha llevado a incluirlo en el phylum *Basidiomycota* y emparentarlo con *Filobasidiella*, la forma perfecta de *Cryptococcus*. El binomio *T. beigellii* representaría en realidad a 5 especies distintas, a saber, *T.*

*asahii*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides* y *T. ovoides*, todas las cuales han sido aisladas de lesiones de piedra blanca en axilas, ingles o cuero cabelludo, aunque la primera de ellas puede también producir infecciones profundas. Puede encontrarse una guía para la identificación de estas especies en Guého *et al.* (1994). La **piedra blanca** es un proceso frecuente en climas templados y cálidos, y probablemente muchos casos pasan indiagnosticados debido a la escasa sintomatología subjetiva que provoca. (Koneman W.E. 1985) (Ojeda A. 1999)

## **TAXONOMÍA DE LOS MOHOS OPORTUNISTAS AGENTES DE DERMATOMICOSIS.**

Son en realidad muy pocos los hongos no-dermatofitos capaces de atacar la queratina de un tegumento intacto. Esta es la razón de que casi todos los casos de dermatomicosis por mohos oportunistas publicados hasta al fecha se refieran a onicomicosis localizadas en los dedos de los pies, particularmente los dedos gordos, cuyas uñas están más sometidas a microtraumatismos, y también de que la mayoría de ellas correspondan a personas de edad avanzada, aquejados de trastornos circulatorios, de otras enfermedades debilitantes o de inmunosupresión.

La importancia de estos hongos radica, más que en su incidencia real como patógenos cutáneos, en su frecuencia como contaminantes en el laboratorio, y en la problemática a menudo compleja que plantea la valoración de su posible papel etiológico.

La mayor parte de los hongos incluidos en este apartado se han descritos como agentes de onicomicosis, bien de tipo subungueal distal y lateral (OSDL), bien de la variedad blanca superficial (OBS). Solo las especies de *Chrysosporium* y *Scytalidium* parecen capaces de producir ocasionalmente lesiones cutáneas, del tipo de la tinea corporis y capitis en el primer caso, y de tinea pedis en el segundo.

La frecuencia de onicomicosis causadas por mohos varía según las diferentes estadísticas. Para algunos autores, ésta no pasaría del 2% (Clayton, 1992) o el 3,3% (Summerbell *et al*, 1989); otros elevan esta cifra hasta el 17,6% (Haneke, 1991; Mercantini *et al*, 1996). En España, Vélez *et al* (1996) publica un porcentaje similar, mientras otros autores obtienen porcentajes más modestos, del 12% (Pereiro Ferreiros *et al*, 1993) y el 7,5% (Madrenys-Brunet *et al*, 1996). En una reciente

revisión (Crespo, 2002) se da una cifra del 7,5% de mohos como agentes de onicomiosis en un total de 319 enfermos estudiados en Málaga.

En nuestro medio, las principales especies encontradas son *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus sydowii*, *Acremonium spp.* y *Fusarium spp.* (Crespo, 2002).

Aunque contadas, se han reportado infecciones por *Scytalidium* (*S.hialinum* o *S.dimidiatum*) (Moore, del Palacio & López-Gómez, 1984) y *Onychocola canadensis* (Crespo *et al*, 2001; Llovo *et al*, 2002) en nuestro país, por lo que también entraremos en la descripción de estas especies. De hecho, por lo que respecta a *O.canadensis*, aislada por vez primera por Sigler & Congly en 1990, solo se han publicado una treintena de casos en todo el mundo (Gupta, Horgan-Bell & Summerbell, 1998).

De las onicomiosis por *Scytalidium* existe ya una amplia bibliografía desde principios de los 70, pero su distribución geográfica parece limitada a ciertas regiones tropicales y subtropicales, por lo que la mayoría de los casos diagnosticados en Europa son de importación (Elewski & Greer, 1991). Los interesados de habla hispana pueden consultar el excelente trabajo de revisión publicado en Monografías de Dermatología (Moore, 1995). En inglés, la recientemente publicada por Hay (2002).

La mayoría de los géneros y especies de mohos implicados en dermatología onicomiosis son mitospóricas, aunque parecen encontrarse todas entre los Ascomycota.

Una guía excelente para la identificación de los principales géneros y especies de mohos implicados en dermatomiosis es la publicada por St-Germain & Summerbell (1996). También es de gran utilidad el atlas de Badillet, de Bievre & Guého (1987), y los textos monográficos sobre *Aspergillus* (Raper & Fennell, 1977), *Penicillium* (Ramírez, 1982) y *Fusarium* (Nelson, Tousson & Marasas, 1983). Por último, en lengua española, puede encontrarse una descripción, acompañada de abundante iconografía, de la mayoría de estos hongos en el manual, publicado recientemente, Micología dermatológica (Crespo, Delgado & Martínez, 2006).

### **Criterios de patogenicidad.**

Dado que la mayoría de los hongos que se estudian en este apartado son, además de patógenos oportunistas, contaminantes habituales del laboratorio, su

aislamiento a partir de una lesión cutánea debe ser cuidadosamente valorado, antes de considerarlos sin más como los agentes causales del cuadro clínico.

La confirmación del papel patógeno de cualquiera de estos hongos debe someterse a unos criterios estrictos, semejantes a los que resumimos al hablar de las levaduras (*vide supra*). El primer requisito es la observación de estructuras fúngicas en el examen directo. Si éstas son típicas de la especie aislada - como en el caso de *Scopulariopsis*, *Scytalidium* y, a veces, *Aspergillus*, que suelen producir en el seno de la queratina parasitada conidias o filamentos característicos, fácilmente distinguibles de las hifas de los dermatofitos -, el examen directo puede darse por positivo y solo se requiere el aislamiento en cultivo del hongo correspondiente.

Si los filamentos o conidias observados en el examen directo son inespecíficos, el aislamiento de un hongo oportunista solo tiene un valor de sospecha, que debe confirmarse. En primer lugar, es requisito indispensable que dicho hongo crezca en cultivo en ausencia de cualquier otra especie considerada patógena, y que lo haga a partir de un número apreciable de fragmentos del material sembrado (la mayoría de autores aceptan un número mínimo de cuatro). Aun así, creemos obligado en estos casos obtener una nueva muestra y repetir los cultivos. Solo si en ellos se vuelve a aislar el hongo supuestamente responsable en las mismas condiciones, concluiremos que es el agente causal de la micosis estudiada.

## **2.- INVESTIGACION MICOLOGICA:**

Se siguieron los procedimientos de los clásicos autores de la micología

### **TOMA DE MUESTRAS.**

Los resultados del estudio micológico van a depender de la técnica utilizada para la obtención de muestras, de aquí su importancia. Los resultados negativos en numerosas ocasiones son imputables a material insuficiente, escamas demasiado gruesas o presencia de cremas y cosméticos.

Comenzamos por limpiar bien la zona sospechosa con alcohol o lavado jabonoso, eliminando restos de pomadas, suciedad y restos epidémicos. Nos aseguramos que no ha existido tratamiento antifúngico en los últimos días, en caso

afirmativo lo suspendemos y retrasamos la toma una o dos semanas (Delgado V 1994) (Crespo 1995).

Sin olvidar las premisas indicadas al principio, describiremos la toma según sea la tiña de piel glabra (sin cabellos), de zonas pilosas o bien de uñas.

### **EXAMEN DIRECTO:**

(Rippon J.W. 1988, Torres JM 1993), Delgado V 1994, Koneman EW 1985, Crespo 1995))

Comenzaremos por hacer una adecuada preparación, la utilización del disgregante-colorante más idóneo y la práctica diaria de la observación microscópica.

**PREPARACIÓN:** Depositamos una porción del material obtenido (escamas, uñas) en un portaobjetos, añadimos unas gotas del disgregante-colorante, se mezcla, se fragmenta mecánicamente (con la ayuda de un punzón), se coloca un cubreobjetos, se flamea suavemente evitando la ebullición.

**DISGREGANTE-COLORANTE.-** Sustancias que facilitan la observación de filamentos, produciendo una separación de las escamas y fragmentos de uñas. Usamos hidróxido de potasio (potasa cáustica) (KOH) en agua destilada al 20-40%, le añadimos tinta azul negra Parker Superchrome.

**OBSERVACIÓN.-** Se realiza mediante microscopio óptico, mejor con condensador de contraste de fase, ya que los elementos fúngicos son refringentes. Comenzamos con un pequeño aumento (x 100), para tener una visión panorámica de las escamas y buscar mejor la posible presencia de filamentos. Para confirmarlo pasamos a mayor aumento (x 400): los dermatofitos presentan numerosos filamentos (hifas), de paredes paralelas, septados (este hecho es muy importante) y con la presencia de ramificaciones. No tienen relación con los bordes celulares, a los que atraviesan sin orden determinado.

### **CULTIVO :**

**SIEMBRA:** (Torres JM 1993, Delgado V. 1994, Koneman EW 1985, Crespo V 1995)

Para llegar al aislamiento del hongo productor de la micosis superficial, debemos sembrar, realizar el cultivo, en determinados medios. El material que hemos obtenido, escamas, pelos, fragmentos de uñas, lo depositamos, con la ayuda de un asa de platino estéril, en la superficie del medio (tanto en tubo, como en placas de Petri) en varios puntos.

Tomamos las máximas precauciones para evitar contaminantes, que impediremos si trabajamos muy cerca del mechero, procurando mantener la placa abierta el menor tiempo posible y el tubo siempre en posición horizontal.

La incubación en estufa a 37°C, los dermatofitos necesitan entre una y tres semanas para el crecimiento.

**MEDIOS DE CULTIVO:** (Koneman EW 1985, Crespo V 1995)

Enumeramos sólo aquellos que habitualmente usamos:

1.- MEDIO GLUCOSADO DE SABOURAUD.

Es el medio mas usado en micología, muy indicado para el aislamiento de los dermatofitos.

- Agua destilada..... 1000 ml.
- Glucosa ..... 40 gr.
- Peptona ..... 10 gr.
- Agar ..... 20 gr.

Es aconsejable que lleven cloranfenicol y actidione, para evitar contaminantes bacterianos y fúngicos ambientales.

Una variedad (medio de Takashio) diluida, es recomendable para la conservación de los dermatofitos.

2.- MEDIOS DE GRANOS DE ARROZ.

Tiene interés para diferenciar el M. audouinii de otras especies del género Microsporum, en especial del M. canis.

- Granos de arroz blanco..... 9 gr.
- Agua destilada..... 25 ml.

El M. canis crece y esporula intensamente, mientras en M. audouinii no crece.

3.- MEDIO AGAR-UREA (PRUEBA DE LA UREASA)

Interesante para diferenciar el T. mentagrophytes del T. rubrum, ya que el primero produce ureasa (colorea de rojo/rosa el medio) y el segundo no la produce.

Medio solido:

- Peptona..... 1 gr.
- Cloruro sódico ..... 5 gr.
- Fosfato monopotásico .....2 gr.
- Glucosa ..... 20 gr.
- Agar ..... 20 gr.
- Agua destilada s.p. .... 1000 ml.

Se le añade 6 ml de una solución de rojo fenol al 0,2 % en alcohol de 50°. Esterilizar a 120° C. ,15 min. y enfriar. Añadir 100 ml. de urea (solución acuosa al 20%). Existen preparados comerciales listos para su uso.

#### 4.- AGAR-DEXTROSA-PAPA.

El T. mentagrophytes cuando crece en este medio forma microconidias redondas, dispuestas en racimos compactos y sobre todo abundantes hifas espirales. También se utiliza para formar pigmento el T. rubrum.

Infusión de papa..... 200 gr.  
 Dextrosa ..... 20 gr.  
 Agar ..... 15 gr.  
 Agua destilada ..... 1.000 ml.

#### 5.- AGAR-DEXTROSA-HARINA DE MAÍZ.

Se utiliza para identificar el T. rubrum, que forma en este medio una coloración intensa rojo-vinosa, que se difunde al medio.

Harina de maíz ..... 62,5 gr.  
 Dextrosa ..... 30 gr.  
 Agar ..... 19 gr.  
 Agua destilada ..... 1.500 ml.

#### 6.- MEDIO PARA PRODUCCIÓN DE ÓRGANOS PERFORANTES.

Pelos de niño o de cola de caballo, en trozos pequeños, esterilizados en autoclave, depositados en placas de Petri, sobre un lecho de papel estéril con agua destilada y 0,5 de extracto de levadura.

Se utiliza para diferenciar el T.mentagrophytes (los produce) del T. rubrum (no los forma).

#### 7.- MEDIOS NUTRICIONALES:

Los mas prácticos, preparados por la casa Difco, son los Agar-trichophyton:

- nº 1.- caseína base.
- nº 2.- caseína+inositol
- nº 3.- caseína+inositol+tiamina.
- nº 4.- caseína+tiamina.

Existen los nº 5,6 y 7, pero son menos usados.

Se utilizan en el diagnostico de algunas especies de Trichophyton que presentan dificultades de diagnóstico morfológico.

#### 8.- MEDIOS PARA CANDIDAS

## PROTOCOLO DE IDENTIFICACION:

A continuación expondremos los protocolos de identificación de los dermatofitos y de las candidas, de los mohos no existe un protocolo concreto, seguimos los grandes autores.

### DERMATOFITOS

EXAMEN MACROSCOPICO.(Koneman EW 1985, Crespo V. 1995)

Solo es orientativo, pero con experiencia podremos sospechar las especies mas frecuentes en nuestro laboratorio: *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. violaceum*, *T. verrucosum*...

Realizamos la observación con el siguiente orden:

- 1.- Color.- Tanto del anverso (micelio aéreo): blanco, crema, amarillo, anaranjado, rojo, violeta...; como del reverso (micelio vegetativo): amarillento casi siempre, puede ser rojo, marrón, violeta o sin color.
- 2.- Superficie.- pulverulenta, vellosa, aterciopelada, algodonosa...
- 3.- Relieve.- plano, crateriforme, elevado cupuliforme, radiado...
- 4.- Borde.- neto, con vellosidades...
- 5.- Velocidad de crecimiento.- similar para casi todos (+/- 10 mm/semana), lento (1 mm/semana): *T. verrucosum*, *T. violaceum*.

Debemos tener en cuenta que los caracteres morfológico de los dermatofitos varían según las condiciones del cultivo, desde los medios, la temperatura y en especial para el color la luz que reciba la colonia. Por esto la experiencia personal para las cepas del propio laboratorio es tan valiosa. Algunos medios naturales ( harina de maíz, patata,..) estimulan la producción de pigmentos y otros medios artificiales como el DTM, específico para los dermatofitos, colorean el medio.

EXAMEN MICROSCOPICO.( Koneman EW 1985)

Se lleva a cabo de una manera sencilla obteniendo un fragmento del cultivo, con espátula o con un trozo de cello, de la zona central de la colonia y montándolo entre porta y cubre, con unas gotas de azul de lactofenol, permite observar al microscopio óptico (x 100, x 400) los caracteres microscópicos del micelio fúngico.

- 1.- Micelio tabicado, hifas septadas, ramificadas, formando una maraña. Observamos en la periferia de la misma para encontrar conidias (macro y microconidias) o bien algunas estructuras morfológicamente interesantes para el diagnóstico micológico.

2.- Conidias: Microconidias, unicelulares, pequeñas, redondas, ovales o piriformes. Dos tipos de disposición: a lo largo de la hifa (tipo acladium), en forma de racimos (cruz de Lorena). Unas veces sesiles, otras sobre cortos esterigmas.

Macroconidias, multicelulares, grandes, con tabiques transversales. Tipos: fusiformes, en raquetas y en lápiz o maza. A su vez pueden tener las paredes gruesas o finas, ser lisas o rugosas. Aisladas o en racimos.

3.- Estructuras morfológicas especiales.- Casi todas variantes de tamaño y forma de las hifas septadas:

Espirales, hifa fina enrollada en espiral.

Hifa en raqueta, ensanchamiento oval de una porción media o terminal de una hifa.

Cuerpos nodulares, filamentos engrosadas formando nudos sobre si mismo.

Candelabro fávico, división terminal de una hifa en dos o tres puntas engrosadas.

Hifa peptinada, pequeñas prolongaciones en un solo lado de la hifa, que adopta así forma de peine.

Hifa retrógrada, hifa que nace en sentido contrario, en ángulo agudo, al resto de las ramificaciones.

---

\_\_\_\_\_  
 PROTOCOLO:(Koneman EW 1985) \_\_\_\_\_

1.- EXISTEN MACROCONIDIAS:

1.1.- LISAS: E. floccosum.

1.2.- ESPINULOSAS:

1.2.1.- PUNTA FINA: M. canis.

1.2.2.- PUNTA REDONDEADA: M. gypseum.

2.- EXISTEN MICROCONIDIAS:

2.1.- SIEMBRA EN AGAR-UREA:

2.1.1.- POSITIVO: T. mentagrophytes.

2.1.2.- NEGATIVO: SIEMBRA EN AGAR-DEXTROSA-H. DE MAÍZ:

2.1.2.1.- ROJO: T. rubrum.

2.1.2.2.- NO ROJO: T. tonsurans.

3.- NO EXISTEN NI MACRO NI MICROCONIDIAS:

3.1.- COLONIA VIOLETA: T. violaceum.

3.2.- COLONIA CRATERIFORME.H. TORULOIDES: T. verrucosum:

3.3.- HIFAS EN ASTA DE CIERVO: T. schoenleinii.

---

#### 1.- EXISTEN MACROCONIDIAS:

##### 1.1.- LISAS, EN RAQUETAS: E. floccosum.

El E. Floccosum es el único representante del género Epidermophyton. Fácil de identificar por sus macroconidias, grandes, en raqueta, muy numerosas, de paredes gruesas y lisas, con pocas células (2-4), aisladas o en racimos de dos o tres, sobre conidióforo corto. No producen microconidias. La colonia tiene un color típico amarillo "piña". Es antropofílico, se aísla casi exclusivamente de la tiña crural. No invade el pelo.

##### 1.2.- ESPINULOSAS:

Son grandes macroconidias, de paredes gruesas y espinuladas, rugosas, tienen de 3 a 7 células, forma de barca o uso. Presencia de microconidias es nula o escasa. Estos caracteres definen, en general, al género Microsporum.

##### 1.2.1.- PUNTA FINA: M. canis.

Macroconidias grandes, de gruesas paredes, fusiformes, espinulosas, con sus extremos puntiagudos, en ocasiones el distal en forma curva. Normalmente muy numerosas. Escasas microconidias, a veces abundantes. Colonias de color amarillo anaranjado, mas acentuado en la periferia, de aspecto plumoso. Zoofílico.

##### 1.2.2.- PUNTA REDONDEADA: M. gypseum.

Conidias grandes, gruesas paredes, espinuladas, muy parecidas hasta aquí a las del M. canis, pero las puntas son redondeadas, menos agudas; asimismo menos numerosas. Puede haber microconidias en racimos. Colonia muy típica, granulosa, de color canela, que la diferencia a simple vista de la del M. canis. El M. gypseum es geofílico.

#### 2.- MUCHAS MICROCONIDIAS:

Las microconidias dominan el campo microscópico, son muy numerosas, se disponen en racimos o a lo largo de las hifas. Rara la presencia de macroconidias, que en estos casos son alargadas, en forma de lápiz, de paredes delgadas y lisas (sin espinulaciones) , muchos mas pequeñas que las del género Microsporum, y con numerosos septos transversales (3-8 células). Constituyen los caracteres de gran parte de las especies del género Trichophyton.

##### 2.1.- SIEMBRA EN AGAR-UREA:

2.1.1.- POSITIVO: T. mentagrophytes

SIEMBRA EN AGAR-DEXTROSA-PAPA: ESPIRALES: T. mentagrophytes.

Junto a T. rubrum, son las especies del género Trichophyton mas fáciles de encontrar en nuestros laboratorios. Presentan numerosos problemas de identificación morfológica, dada sus muchas semejanzas. Por esto recurrimos a diversas pruebas:

La primera Siembra en Agar-Urea, en la que el T. mentagrophytes cambia el color del medio (vira a rosa intenso/rojizo), mientras que el T. rubrum no. (5-7 días) (Asimismo son ureasa positivos: T. tonsurans, T. violaceum, M. canis, M. gypseum, M. audouinii, E. floccosum...).

La segunda prueba diferencial: Formación de ÓRGANOS PERFORANTES (página: ), que es positivo para el T. mentagrophytes y negativa para el T. rubrum.

Y por último la Siembra en Agar-Dextrosa-Papa, donde los caracteres del T. mentagrophytes son algo mas específicos: microconidias redondeadas, agrupadas en racimos compactos y presencia de típicas HIFAS ESPIRALES; mientras que el T. rubrum presenta en este medio presenta sus típicas microconidias en lágrimas, dispersas o dispuestas según el tipo "acladium". Ambas especies dan macroconidias en forma de lápiz, finas, lisas y multiseptadas. Muy semejantes. Ayuda a diferenciarlas el hecho de que la macroconidia del T. mentagrophytes nace mediante una inserción estrecha definida y la del T. rubrum lo hace directamente de las hifas sin unión identificable característica. El T. mentagrophytes var. mentagrophytes, es zoofílico.

2.1.2.- NEGATIVO:

SIEMBRA EN AGAR-DEXTROSA-HARINA DE MAÍZ:

2.1.2.1.- POSITIVO (ROJO): T. rubrum.

Repasamos los caracteres diferenciales del T. rubrum, que en cierto modo ya han aparecido: Ureasa negativo, Formación de órganos perforantes negativo y especialmente positivo en Agar-dextrosa-harina de maíz (colonias con abundante color rojo-vino, que colorea el medio). Por otro lado las microconidias son pequeñas, en forma de lágrimas, dispuestas lateralmente en las hifas. Las macroconidias como hemos referido anteriormente. Es antropofílico.

2.1.2.2.- NEGATIVO: T. tonsurans.

Visto así el diagnóstico del T. tonsurans es por exclusión y con dificultades, ya que es ureasa positivo y agar-dextrosa-harina de maíz negativo, ambos caracteres comparte con el T. mentagrophytes; de éste lo diferenciamos en algún modo por el color de la colonia tostada/marrón, de crecimiento lento, (procedente de una tiña de

puntos negros), microconidias redondeadas, que nacen con una base aplanada, muchas veces en forma de clavo, también la presencia de clamidosporos terminales e intercalares y en especial la ausencia de espirales, típicas del T. mentagrophytes.

Más fácil es diferenciarlo del T. rubrum, por la coloración de la colonia y del medio que produce éste al crecer en Agar-dextrosa- harina de maíz, mientras el T. tonsurans no lo hace. Es antropofílico.

De todas formas, dadas estas dificultades, es necesario en ocasiones recurrir al crecimiento en AGAR-TRICHOPHYTON, especialmente los números 1, 2, 3 y 4, donde crece abundantemente en los nº 3 y 4, pero no en los dos primeros ( no tienen tiamina), mientras que el T. mentagrophytes y el T. rubrum crecen bien en los cuatro medios.

### 3.- NI MACROCONIDIAS NI MICROCONIDIAS:

Tres especies pertenecientes al género Trichophyton, todas de crecimiento lento, normalmente no producen conidias, sólo observamos hifas y algunos elementos que describimos a continuación.

#### 3.1.- COLONIA VIOLACEA: T. violaceum.

Presenta colonias de crecimiento muy lento, pequeñas, de consistencia cérea, con un color violeta oscuro (vino tinto), aterciopeladas, en el reverso se ve muy bien su coloración. El crecimiento mejora en medios con tiamina ( Agar trichophyton nº 3 y 4 ). No produce conidias. Sólo se observa una maraña de hifas de color violeta, con algunos engrosamientos intercalados, a veces en cadenas. En ocasiones candelabros tipo fávicos. Antropofílico.

#### 3.2.- HIFAS TORULOIDES: T. verrucosum.

Lo que primero llama la atención es el lento crecimiento de la colonia (30 días), crecimiento que mejora si se incuba a 37°C y en medios con tiamina ( Agar trichophyton 3 y 4). También ciertos caracteres microscópico de la colonia: crateriforme, color ocre-amarillento a grisáceo, superficie lisa y plegada, suele penetrar en el agar.

Microscópicamente sólo hifas, no conidias. En las hifas se intercalan cadenas de clamidosporos, de diferentes tamaños, dando lugar a las típicas hifas toruloides. Es zoofílico.

#### 3.3.- HIFAS EN ASTA DE CIERVO: T. schoenleinii.

Causa específica de la tiña fávica de cuero cabelludo, ausente en los últimos años de nuestro país. Las colonias son de crecimiento lento ( 30 días), mejora con

tiamina (Agar trichophyton nº 3 y 4 ). Aspecto cerebriforme, pequeña, coloración blanco grisácea, superficie aterciopelada. No forma conidias, si unas hifas divididas y engrosadas en sus extremos distales, llamadas: candeleros fávicos o hifas en asta de ciervo, algunos clamidosporos. Es antropofílico.

## **CANDIDAS.**

### **CULTIVO DE CANDIDAS**

Para obtener colonias del género Cándida, para su posterior identificación.

Recordamos la escasa supervivencia de las Cándidas, aconsejable la siembra inmediata. La siembra la realizamos en **Medio glucosado de Sabouraud (SDA)**, con cloranfenicol, mediante el hisopo que utilizamos en la toma o con un asa de platino en las escamas y uñas. Incubamos a 30-37° C (también es posible a temperatura ambiente), y a las 48 horas obtenemos unas colonias blancas o blanco-marfil, cremosas, brillantes, como gotas de queso fundido. Son tan típicas que son diagnósticas por si mismas, todas las colonias del género son muy semenates.

La identificación de las levaduras del género Candida sigue una metodología diferente a la que hemos usado para hongos anteriores. Las candidas son morfológicamente casi idénticas y es imposible diferenciarlas por éstos métodos, es necesario recurrir a pruebas bioquímicas y nutricionales para la identificación correcta de todas las especies. No obstante las pruebas han evolucionado y se han simplificado muchísimo.

### **IDENTIFICACIÓN DEL GÉNERO CANDIDA**

El diagnóstico de género es fácil y rápido. El cultivo en SDA, permite en 48 horas la obtención de colonias blancas, cremosas, brillantes, como gotas de queso fundido, que son muy características.

### **IDENTIFICACION DE LA ESPECIE C. ALBICANS**

**OBJETIVO:** Identificación de la especie **C. albicans**, imputada como causa de la mayoría de las Candidosis. Partimos de la colonia que nos ha crecido en el primer cultivo en SDA, y sembramos en medio CHROMAgar, si crece una colonia VERDE. tenemos la confirmación, y si queremos reafirmar realizamos una de estas dos pruebas:

**PRUEBA DE LA FILAMENTACION ( GERM TUBE TEST).**- Prueba que pone de manifiesto la capacidad de la *C. albicans* para formar unas prolongaciones

cilíndricas, que emergen de las células propias, llamadas "**tubos germinativos**" (**Fenómeno de Reynolds-Braude**). Se utilizan diversos medios: suero humano, plasma humano, clara de huevo, medio de Sabouraud líquido, suero de cordero, peptona al 1% en agua destilada. Preferimos el plasma, la peptona es útil y barata.

Pipeteamos una porción de colonia sobre uno de estos medios, incubamos a 37°C, efectuamos lectura a las 24 horas (también es posible a las cuatro); depositamos una gota del medio sobre porta y cubre, con azul de lactofenol y observamos al microscopio, buscando los tubos germinativos.

**FORMACION DE CLAMIDOSPOROS.-** Sembramos sobre **Mucílago de arroz Tween 80**. En este medio las levaduras del género *Cándida* forman gran cantidad de pseudohifas con grupos de blastosporos a lo largo de las mismas. La especie **C. albicans** da lugar a **clamidosporos**, esporos de disposición lateral o terminal, redondos u ovals, de gruesas paredes y de 6-12 micras de diámetro. Utilizamos la técnica de **DALMAU**, sembrando en cajas de Petri desechables, con el mucílago de arroz, cubriendo el inóculo con un cubreobjeto, esto nos permite observar la caja directamente al microscopio. La mayoría de las cepas de **C. albicans** forman clamidosporos en este medio.

## **IDENTIFICACIÓN DE TODAS LAS ESPECIES DEL GENERO CANDIDA**

**OBJETIVO:** Identificar cualquier especie del género **Candida**

Todas la técnicas se basan en dos principios básicos: poner de manifiesto la capacidad de asimilación (**auxonograma**: las levaduras son capaces de utilizar determinados carbohidratos en presencia de oxígeno, produciendo agua y CO<sub>2</sub>) y de fermentación (**zimograma**: algunas levaduras pueden fermentar unos carbohidratos precisos, produciendo etanol y CO<sub>2</sub>).

El fruto de múltiples intentos para simplificar la laboriosidad obligada del auxonograma y zimograma es la aparición en el mercado de numerosos sistemas. Sistemas que no vamos a comentar, solo nombrar algunos, la decisión por uno de ellos depende del número de cepas y del precio.

- 1.- Auxonograma convencional: AUXACOLOR
- 2.- Sistemas semiautomáticos: API 20C AUX
- 3.- Sistemas automáticos: VITEK 2 (FIGURA 45).
- 4.- Sistemas bioquímicos y enzimáticos: FONGISCREEN

Terminamos, un cultivo en medio glucosado de Sabouraud (SDA) y un medio de color nos puede proporcionar el diagnóstico micológico de *C.albicans*. La simplificación de los nuevos procedimientos, por ejemplo el **Auxacolor**, nos permite identificar fácilmente cualquier especie del género *Cándida*

### **3.- MOHOS.**

Seguimos los procedimientos de los grandes autores de la micología mundial.

### **3.- TERAPÉUTICA ANTIFÚNGICA GENERAL.:**

Expondremos los conocimientos sobre terapéutica antifúngica. Primero de forma precisa, analizando los mecanismos de acción de los diversos medicamentos y segundo, de manera práctica, justificando su uso, facilitando la comprensión de los fármacos y ofreciendo unas pautas según la etiología y las formas clínicas de cada micosis. (Crespo V 1996)

Es necesario recordar que:

- 1.- Las tiñas o dermatoficias, están causadas por dermatofitos, y que como hemos estudiado, pueden ser antropofílicos, zoofílicos o geofílicos. Esto justificaría unas medidas profilácticas epidemiológicas diferentes para cada paciente, según el hongo identificado. La terapia varía según invada el pelo, las uñas o la piel lampiña.
- 2.- En las candidosis son especialmente importantes los factores predisponentes, muy numerosos. Debemos distinguir en el tratamiento las diferencias entre las formas clínicas cutáneas, mucosas orales, genitales y ungueales.
- 3.- La pitiriasis versicolor, al no ser contagiosa, deberemos tener en cuenta los factores individuales y las redivivas.
- 4.- En las micosis ungueales no olvidar sus tres grupos etiológicos: tiñas, candidosis y onicomiosis por mohos, puesto que cada grupo tiene un tratamiento específico diferente, precisando las localizadas en manos y en pies.

Solo recordaremos los diversos antifúngicos por su forma de actuar:-

1.- Sobre el núcleo (microtúbulos)

+ Griseofulvina.

2.- Sobre las mitocondrias (síntesis de DNA/RNA)

+ 5- fluorcitosina

3.- Sobre la membrana plasmática:

1.- Sobre la síntesis de Ergosterol:

+ Azoles

+ Alilaminas

+ Morfolinas

2.- Sobre la función barrera:

+ Polienos

3.- Sobre el transporte de macromoléculas

+ Ciclopiroxolamina

4.- Sobre la pared celular:

1.- Sobre la síntesis de glucano:

+ Equinocardinas

2.- Sobre la síntesis de quitina:

+ Nikkomicinas

### **Antifúngicos en micosis superficiales**

Clasificación de los antifúngicos usados en las micosis superficiales

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS
<p>Griseofulvina</p> <p>Azoles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Itraconazol</li> <li>• Fluconazol</li> </ul> <p>Terbinafina</p>

<p>TRATAMIENTOS TÓPICOS</p>	<p>Polienos</p> <p>Nistatina</p> <p>Azoles tópicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifonazol</li> <li>• Butoconazol</li> <li>• Clotrimazol</li> <li>• Eberconazol</li> <li>• Econazol</li> <li>• Fenticonazol</li> <li>• Flutrimazol</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Miconazol</li> <li>• Oxiconazol</li> <li>• Sertaconazol</li> <li>• Tioconazol</li> </ul> <p>Alilaminas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbinafina</li> <li>• Naftilina</li> </ul> <p>Morfolinas:</p> <p>Amorolfina</p> <p>Miscelánea:</p> <p>Ciclopiroxolamina</p> <p>Tolfnaltato</p>
---------------------------------	--

### **Descripción de los principales antifúngicos.**

#### **Antifúngicos sistémicos.-**

En la actualidad son cinco los fármacos antifúngicos sistémicos que se emplean habitualmente en dermatología (Smith E. 1984).

##### 1.- Griseofulvina.

Es un antibiótico antifúngico. Fue utilizado por primera vez en 1958, como primer antifúngico oral válido para el tratamiento de las micosis superficiales. Sólo es activo

frente a dermatofitos y no lo es frente a *Candida* spp. ni *Malassezia*. La absorción intestinal depende de algunos factores como la dieta y la posología. La respuesta terapéutica es lenta y el número de resistencias ha ido aumentando en los últimos años. Los efectos secundarios son amplios y muy diversos: náuseas, vómitos, vértigos, insomnio, depresión, mialgias, enuresis, erupciones morbiliformes, fotosensibilización, leucopenia, macrocitosis, etc. Su uso está contraindicado en la insuficiencia hepatocelular, en la porfiria aguda intermitente, variegata y cutánea tarda. Puede interaccionar con barbitúricos y dicumarínicos. No está recomendado en el embarazo. Actualmente sigue siendo de elección en las tiñas de cuero cabelludo, en especial las producidas por *M.canis*, y es el tratamiento de elección en los procesos dermatofíticos pediátricos que requieren tratamiento sistémico

## 2.- Azoles:

Ketoconazol ( ver tratamiento tópico)

Triazoles:

Son fungicidas de amplio espectro que actúan frente a todas las micosis superficiales. Presentan menos efectos secundarios que los imidazoles sistémicos. El fluconazol y el itraconazol son los principales representantes de este grupo.

Fluconazol: A diferencia del ketoconazol y del itraconazol, su absorción oral no depende de la acidez gástrica y, por lo tanto, su administración oral va a ser independiente de la ingesta. Además, es el único azol que puede administrarse por vía parenteral. Es muy útil en las meningitis fúngicas. Su eliminación es por vía renal con lo cual debe de modificarse la dosis según la función renal. Los efectos secundarios no son tan graves como en el ketoconazol. Principalmente puede causar náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarreas y transaminitis leves. Es mas eficaz en candidosis, especialmente vaginales.

Itraconazol: Su absorción oral está influida por la dieta, la acidez gástrica y la dosis. Los efectos secundarios son muy parecidos al fluconazol con la salvedad de que se han descrito muy pocos casos de hepatitis transitorias con relación a itraconazol. Por las características farmacocinéticas y el espectro de acción, el itraconazol tiene gran utilidad en ciertas micosis cutáneas, sobre todo en las onicomosis y en las candidiasis vaginales.

a) Alilaminas.

Terbinafina

Antifúngico con gran eficacia frente a los dermatofitos, pero con poca acción sistémica sobre las *Candida* y *Malassezia*. Dado que no actúa sobre el citocromo p-450, no presenta los efectos secundarios ni las interacciones farmacológicas como los azoles. Sus efectos secundarios son mínimos y es rara la aparición de disfunciones hepáticas. La terbinafina es muy útil en el tratamiento de las tiñas que afectan al pelo, especialmente de la cabeza y barba, algunas tiñas de los pies y de primera elección en la tiña de las uñas.

### **Antifúngicos tópicos.-**

Los antifúngicos tópicos son sustancias químicas cuya acción antimicótica se debe a la interacción sobre diversos componentes del desarrollo y metabolismo del hongo, provocando la inhibición de su crecimiento o su muerte .

Actualmente disponemos de una amplia variedad de compuestos tópicos eficaces en el tratamiento de las micosis superficiales (Leris E. 1995),(Qadripur SA 1983). Estos incluyen tolnatato, ciclopiroxolamina, polienos, alilaminas, morfollinas e imidazoles (Fonseca E 2004).

#### **1. Polienos**

A este grupo pertenecen los dos fármacos antimicóticos más antiguos, la anfotericina B y la nistatina. La nistatina fue el primer antifúngico tópico específico. Se emplea tópicamente para el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp., siendo clínicamente ineficaz para los dermatofitos. En la actualidad tiene poca utilidad en el tratamiento de las candidosis cutáneas, sencillamente porque su eficacia se ha visto superada por los azoles y las alilaminas, aunque se sigue usando en las candidosis oral, esofágica, gastrointestinal y vulvovaginal a dosis elevadas por vía oral, 3 o 4 veces al día o en óvulos vaginales (100.000 u/gr). Su administración oral puede desencadenar algunos efectos adversos, como diarreas, náuseas o vómitos (Pereiro M. 1996, Carrillo AJ 1997, Ginarte M 2002).

#### **2. Tofnaltato**

Sustancia fungicida, activa frente a los dermatofitos y *Malassezia* spp., pero no sobre *Candida* spp.. Por lo tanto, tiene utilidad en las tiñas de piel lampiña (*tinea corporis*, *cruris* y *pedis* (excepto las infecciones por *T.rubrum*), así como en la pitiriasis versicolor. Es menos eficaz que los derivados imidazólicos y las alilaminas, pero todavía útil (Viayna C 2004). Su eficacia se evaluó a lo largo de la década de

los años 70 por distintos autores, obteniéndose resultados comprendidos entre el 73 % y el 93 % (Heel RC 1978). Sin embargo, hay que tener en cuenta que las condiciones y exigencias para medir la eficacia terapéutica se han modificado desde entonces, y hoy día los criterios de evaluación son mucho más estrictos (Sartani A 1988). Sin duda se trata de una agente en desuso en la práctica clínica habitual.

### 3. Ciclopiroxolamina

Fungistático tópico de amplio espectro del grupo de las piridonas, con buena penetrabilidad en estructuras queratinizadas (palmas, plantas, uñas). Su mecanismo de acción no se relaciona con el de las otras familias de antimicóticos. Actúa alterando el transporte de macromoléculas a través de la membrana celular y el proceso respiratorio celular (Edgar B 1984). Es activo frente a dermatófitos, *Candida* spp. y *Malassezia* spp. Tiene además una actividad antiinflamatoria secundaria a su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos en los leucocitos polimorfonucleares humanos (Ginarte M 2002).

Aunque se trate de un medicamento de estructura química y mecanismo de acción totalmente diferente a los derivados imidazólicos, tiene su mismo espectro de acción y parecida eficacia. Su indicación principal en la actualidad se centra en la dermatitis seborreica (en forma de champús al 1-2%), o como medicación alternativa, teniendo especial interés en pacientes hipersensibles a los imidazólicos.

Ciclopiroxolamina ha demostrado tener una mejor penetración que los derivados imidazólicos, en el estrato córneo. Aún así, actualmente para el tratamiento tópico de las onicomycosis se prefiere la solución de tioconazol al 28 % o la amorolfina. La aparición de nuevas presentaciones (las lacas), acercó de nuevo a éste fungistático a la terapéutica de la onicomycosis en combinación con los agentes orales. Sin duda faltan todavía estudios concluyentes con relación a la eficacia terapéutica de las lacas en general en el tratamiento de las onicomycosis (Smith E 1976).

### 4. Azoles tópicos

Son actualmente los fármacos de elección para casi todo tipo de micosis superficiales, junto con las alilaminas. Son efectivos frente dermatófitos, *Candida* spp. y *Malassezia* spp.. Se trata de agentes fungistáticos cuyo mecanismo de acción consiste en alterar la membrana fúngica al impedir el paso de lanosterol a ergosterol por inhibición del enzima lanosterol 4-alfa dimetilasa dependiente del citocromo P-450 (Crespo V 1999). A dosis elevadas algunos azoles tienen acción fungicida. Constituyen los fármacos más utilizados en la práctica clínica diaria y se encuentran

disponibles en numerosas formas galénicas (cremas, polvos, geles, soluciones, spray, óvulos vaginales,...). Son fármacos muy seguros, pues su absorción percutánea es menor del 1 % (hasta el 4 % en piel dañada) (Phillips RM 2001).

Desde que en 1944 se sintetizó el primer azol con actividad antifúngica se han ido describiendo nuevas moléculas azólicas con el fin de mejorar la actividad en el tratamiento de las micosis, destacándose en este último termino un nuevo compuesto aparecido en nuestro mercado hace escasos meses, eberconazol. Debemos resaltar que este derivado imidazólico tópico es un fármaco investigado y desarrollado en España (Stiller MJ 1993) como también lo fueron en su día flutrimazol y sertaconazol .

Los principales azoles tópicos son: bifonazol, clotrimazol, eberconazol, econazol, flutrimazol, ketoconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, terconazol y tioconazol. En fase de desarrollo se encuentran el ER-30346 y el D0870, ambos derivados del fluconazol; el SCH-56592, análogo del itraconazol; y otros como T-8581, UR-9746 y UR-9751 (Crespo V 2000). En nuestro país, ketoconazol es claramente el antifúngico más usado (27 %), seguido de clotrimazol (17 %) y miconazol (17 %) (Martinez JA 1997 ). Eberconazol es un nuevo antifúngico con alto potencial terapéutico contra las micosis humanas de localización cutánea o mucosa (Tomas JM 1993).

Hay un gran número de derivados azólicos disponibles en nuestro mercado para su uso tópico, siendo todos ellos de eficacia similar, distinguiéndose en la duración de la acción así como en su espectro de actividad. Hay que mencionar las dos tendencias actuales en el desarrollo de nuevas moléculas: una de ellas se basa en disponer de productos de elevada especificidad, por tanto de espectro reducido, con indicaciones limitadas y concretas, mientras que la tendencia opuesta pretende disponer de fármacos de amplio espectro y numerosas indicaciones terapéuticas, aun cuando su especificidad se vea reducida (Savin RC 1986).

A continuación, hablaremos de los derivados imidazólicos tópicos comercializados en nuestro país, centrándonos en sus aspectos más relevantes de cara a la práctica clínica habitual.

**a)** Bifonazol: Su lipofilia y su reducida solubilidad en agua, hacen que la eficacia esté relacionada con el elevado tiempo de retención cutánea. Buena tolerancia con una absorción percutánea del 1 al 4 % según el estado de la piel (Hay RJ 1990). Se usa sobre todo en la pitiriasis versicolor y en las onicomicosis, en estas como

coadyuvante tópico (Seehan DJ 1999). La eficacia clínica de este producto está probada en el tratamiento experimental de dermatofitosis y candidosis, y se alcanzan tasas de curación elevadas en la mayoría de micosis superficiales con tratamientos de 3 a 4 semanas (bifonazol 1 %) (Crepó V 1999). En onicomicosis el rendimiento observado es mucho menor. Tiene probada vigencia, potencia y amplio espectro, con una sola aplicación diaria en terapéutica dada su prolongada retención cutánea (Alou L 2001).

**b)** Clotrimazol: Fue el primero de los imidazoles en ser comercializado. Tiene un excelente espectro de actividad y de acción. Por vía tópica es seguro y efectivo. Estudios experimentales *in vitro* demostraron su actividad frente a levaduras del género *Cándida* y dermatófitos (Hart R 1999). Diversos trabajos confirman su efectividad en las dermatofitosis, Pitiriasis versicolor y candidosis de tipo vaginal y orofaríngeas (Hay RJ 1990). Los índices de eficacia clínica demostrados en los diferentes estudios controlados se extienden desde el 59 % hasta el 90 % (Gonzalez C 1995). En la actualidad su uso principal se centra en la tiña del pie en sus formas leves.

**c)** Eberconazol: Es un compuesto imidazólico de aplicación tópica con actividad fungistática y fungicida a altas dosis, de amplio espectro de acción, caracterizado por poseer una estructura molecular de tipo hidrófilo-lipófilo que favorece la penetrabilidad y la permanencia en la piel. Los componentes galénicos de este azol tópico favorecen y optimizan la acción del fármaco a nivel cutáneo; El Xalifin-15 es un emulsionante de tipo hidrófilo que facilita la penetración en la piel y la extensibilidad de la crema, mientras que el Sepigel-305, produce un efecto filminógeno y facilita la permanencia del principio activo en la piel. Estudios preclínicos (Velasco A 2002, Suschka S 2002) han mostrado una alto grado de actividad *in vitro* frente a especies de *Candida*, incluyendo *Candida tropicalis*, dermatófitos y *Malassezia*. En un estudio reciente, eberconazol mostró una actividad *in vitro* superior a clotrimazol, ketoconazol y miconazol frente a 200 cepas de dermatófitos (Torres JM 1987). También es activo frente a bacterias Gram-positivas. Eberconazol ha mostrado actividad en pruebas *in vivo*: dermatofitosis y candidosis experimentales del cobayo (Cox F 1982). Otra característica interesante del compuesto es su actividad antiinflamatoria tópica (Stiller MJ 1993), comparable a la de ketoprofen y ácido acetilsalicílico. No presenta hipersensibilidad retardada, no produce fotosensibilidad ni efecto fototóxico, con escasa absorción sistémica. Ha

demonstrado una superior eficacia que clotrimazol crema al 1 % en el tratamiento de las micosis cutáneas producidas por dermatófitos y una eficacia similar en el tratamiento de la candidosis y la Pitiriasis versicolor (Carrillo-Muñoz AJ 1999). En otro estudio fase III comparando la eficacia y tolerabilidad de eberconazol crema al 1% con las de miconazol crema al 2% en 2 aplicaciones al día durante 4 semanas en 653 pacientes afectados de dermatofitosis se concluyó equivalencia terapéutica entre ambos tratamientos (Sawyer PR 1975).

**d)** Econazol: Se trata de un compuesto imidazólico de amplio espectro comercializado desde hace más de 25 años, que supuso un gran avance, compartido con miconazol y clotrimazol. Tiene una similitud de espectro de acción con el miconazol y una probada eficacia en todas las micosis superficiales (Gupta AK 2003). Destaca cierto grado de actividad antibacteriana, sobre las bacterias grampositivas. Sus efectos secundarios más frecuentes son de tipo dermatológico, eritema, prurito, quemazón, dermatitis de contacto. Su uso se limita al campo ginecológico para candidosis vaginales ya que presenta un excelente comportamiento en esta indicación.

**e)** Fenticonazol: Se trata de otro imidazólico tópico con acción fungistática similar a otros del grupo, que está indicado para el tratamiento de las micosis superficiales y candidosis vaginales, si bien su actividad *in vitro* es mayor frente a dermatófitos a pesar de su amplio espectro. En varios estudios ha demostrado ser más eficaz que el miconazol, el clotrimazol y el econazol (Torres JM 1999). En oposición, otros autores citan tasas de negativización micológica inferiores a las obtenidas con clotrimazol (ay RJ 1990). En nuestro país existe muy poca experiencia clínica con este imidazólico.

**f)** Flutrimazol: Es un compuesto imidazólico de aplicación tópica con actividad fungicida que ha mostrado una amplia actividad *in vitro* frente a dermatófitos, *Candida* spp., *Malassezia* spp. y sobre cepas de *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp (Savin RC 986). Su espectro de acción en varios modelos animales ha mostrado igual actividad a clotrimazol y superior a bifonazol (Rubin AL 2002). El flutrimazol también ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de la pitiriasis versicolor, dermatofitosis y candidosis cutánea en el hombre (Brennan B 1997). Distintos estudios han demostrado la eficacia de flutrimazol en el tratamiento de las dermatofitosis superficiales cuando se administra durante 4 semanas (Johnson BA 2000).

**g)** Ketoconazol: Es el imidazol tópico de referencia al ser uno de los de mayor empleo entre los de la familia de los azoles. Es activo también por vía oral. Su moderada hepatotoxicidad y bloqueo androgénico impulsó el desarrollo de los nuevos antifúngicos. Se considera como un antifúngico de amplio espectro que cubre dermatofitosis y candidosis. Es también muy útil en la pitiriasis versicolor (Fernandez B 2003). Los imidazoles son de aplicación tópica a excepción del ketoconazol que puede administrarse vía oral para el tratamiento de las micosis profundas (Crespo V 2002). Tópicamente tiene una gran actividad antiinflamatoria. Ha demostrado una eficacia similar que clotrimazol crema al 1 % en el tratamiento de las micosis cutáneas producidas por dermatófitos cuando se administra en forma de crema al 2 % dos aplicaciones al día, con mejor tolerancia (García J 1992). En la actualidad se sigue usando en la dermatitis seborreica en forma de shampoo por su probada eficacia (Bossche VD 1988).

**h)** Miconazol: Es útil en el tratamiento de la pitiriasis versicolor, dermatofitosis y candidosis cutánea y vaginal. Es particularmente activo frente a *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp. y *Malassezia* spp. Pero también posee cierta actividad frente a bacterias gram-positivas (Torres JM 1999). La aplicación tópica se caracteriza por una buena penetración en el estrato córneo sobre el que permanece cuatro horas, produciéndose una absorción mínima en la piel. Las tasas de curación oscilan entre el 70 y el 90 % a las cuatro semanas de tratamiento con nitrato de miconazol 2 % dos aplicaciones al día, siendo menores en onicomicosis (Hart R 1999).

**i)** Oxiconazol: En nuestro país sólo tiene una única presentación en forma de crema al 1 %. Posee un amplio espectro antifúngico con una actividad similar a los otros del grupo (Bada JL 1989). En estudios clínicos comparándolo con el econazol en diferentes dermatomicosis, mostró una eficacia similar. El oxiconazol puede ser usado en un régimen de una sola aplicación diaria (Savin RC 1986).

**j)** Sertaconazol: Tiene una estructura molecular discretamente distinta al resto de los imidazólicos ya que contiene un benzotiofeno activo asociado a un radical azólico. Esta característica asegura un carácter fungicida y fungistático. El modo de acción de sertaconazol es doble: a través del grupo benzotiofeno actúa sobre la membrana plasmática del hongo alterando su permeabilidad *in vitro*, lo que se traduce en un vaciado del ATP celular, ejerciendo un efecto fungicida; por otra parte, como los demás azoles inhibe la síntesis del ergosterol (Galimverti R 1985). Tiene

un espectro de acción *in vitro* amplio e incluye a la mayoría de hongos causantes de micosis superficiales (Bordel MT 2002). También posee cierta actividad antibacteriana. Es una molécula muy lipofílica. Tras una dosis única de crema de sertaconazol (2 %) y posterior lavado de la zona, se detectan valores del 71,2 % en la piel a las 24 horas (Torres JM 1992). Se tolera bien y apenas tiene absorción sistémica. Está indicado en las dermatofitosis, candidosis y la Pitiriasis versicolor, con sobreinfección bacteriana por gram-positivos sensibles al antimicótico. No se han descrito casos de dermatitis de contacto. En estudios clínicos se han observado tasas de curación del 95 % para dermatofitosis y candidosis cutáneas, con bajos índices de recurrencia y sin signos de toxicidad (Rippon JW 1988).

**k) Tioconazol:** Se emplea para el tratamiento de dermatofitosis, e infecciones por levaduras. Su absorción es despreciable vía cutánea o vaginal. Tiene una buena actividad antibacteriana y presenta unas tasas de curación descritas a las 4 semanas de tratamiento del 73 %. Se ha revelado especialmente eficaz para el tratamiento del eritema de pañal donde existen sobreinfecciones por bacterias sensibles a este antifúngico (Hart R 1999), aunque su uso más común, por su probada validez, se encuentra en el marco de las onicomosis a altas concentraciones (Alou L 2001).

Como hemos comprobado existen numerosos imidazólicos tópicos, y siguen apareciendo nuevas moléculas, lo que puede representar el mejor argumento para demostrar que las micosis están de plena actualidad. Los nuevos azoles tópicos cada día son más eficaces y reducen los efectos secundarios, acercándose cada vez más a la definición de antimicótico tópico ideal: de amplio espectro, eficaz a bajas dosis, fungicida, elevada afinidad por estrato córneo, buena tolerancia, no fotosensible ni fototóxico, efectivo en la aplicación tópica y que no se absorba (Pereiro M 1996). En la siguiente tabla se muestran los distintos azoles tópicos comercializados en nuestro país y sus principales presentaciones en dermatología

##### **5. Amorolfina (morfolinas)**

Es un derivado morfolínico con propiedades fungicidas y fungistáticas de amplio espectro, activo frente a dermatófitos, levaduras y mohos. A diferencia de los imidazoles, la amorolfina actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol en dos etapas diferentes. Puede emplearse en dermatomosis pero su máxima utilidad es en el tratamiento de las onicomosis. Se emplea al 5 % en forma de laca ungueal y se aplica una o dos veces por semana durante 6 meses en la tiña de las manos y 12

meses en la tiña de los pies. Presenta unas tasas de curación similares a ciclopiroxolamina, de alrededor del 50 – 60 %, cuando no existe afectación de la matriz, siendo más eficaz en las onicomicosis blanca superficial (Ginarte M 2002). Cuando existe afectación del lecho y/o matriz ungueal su efectividad es mucho menor, debiéndose recurrir en estos casos al tratamiento por vía oral (Goslen JB 1998).

## 6. Alilaminas

La terbinafina es un fármaco perteneciente al grupo de las alilaminas cuya acción antifúngica es debida a la inhibición de la síntesis de ergosterol. La terbinafina tópica es efectiva frente a dermatófitos y, a diferencia de su forma oral, también lo es frente a la *Candida spp.* y *Malassezia spp.*, por lo que está indicada en el tratamiento de las dermatofitosis, candidosis y pitiriasis versicolor (Ginarte M 2002). Los efectos adversos que presenta son cuantitativamente inferiores por vía tópica (2 %) que oral (11 %), siendo éstos: irritación local, eritema, quemazón y sequedad. El tratamiento tópico con terbinafina crema al 1 % se aplica una vez al día durante 1 a 2 semanas para la tinea corporis, cruris y la candidosis cutánea, 2 semanas para la pitiriasis versicolor y de 2 a 4 semanas para la tiña de los pies (Robert S 1986). La eficacia demostrada se acerca al 80 % y, solo en el caso de las onicomicosis, por vía oral, se puede hablar de tasas similares en periodos de 3 meses de duración (Robert S 1986). *In vitro* e *in vivo* es más activa que la naftifina y algunos imidazólicos (Savin RC 1986). Aunque en el tratamiento tópico de las dermatofitosis ha demostrado ser altamente eficaz, la tendencia es emplear la terbinafina por vía oral, ya que su farmacocinética y biodisponibilidad aseguran una adecuada y persistente acción antifúngica.

La naftifina es otro derivado perteneciente al grupo de las alilaminas, cuyo uso está restringido a la vía tópica en infecciones provocadas por dermatófitos, *Candida spp.* Y *Malassezia spp.* Es un fármaco tópico muy eficaz con tasas de curación superiores al 80 % comparables a las de los azoles en las infecciones dermatofíticas (Crespo V 1999). Su principal diferencia se debe a su capacidad antiinflamatoria (Alou L 2001).

## **Antifúngicos . Últimos avances:**

Enumeramos los antifúngicos de reciente aparición, por grupos :

1.- Nuevos azoles:

- Voriconazol
- Ravuconazol
- Posaconazol
- Lonoconazol
- Eberconazol

2.- Alilaminas:

- Butenafina

3.- Equinocandinas:

- Caspofungina
- Anidulafungina
- Micafungina

De todos ellos, solo voriconazol y caspofungina, para infecciones sistémicas y eberconazol para micosis superficiales, han sido comercializados en España.

**Pautas terapéuticas:** (Delgado V 2002) (Ponton J 2002) (Crespo V 1999) (Crespo V 1996) (Garzon R 1998) (Gonzalez C 1995) (Font E 1995) (Fromtling RA 1998).

1.- Tiñas .- La terapéutica debe distinguir según el nivel de infección fúngica:

a.- si afecta al pelo (tiña de la cabeza y de la barba) es preceptivo el tratamiento sistémico, tanto si son inflamatorias como si no lo son. Los fármacos: griseofulvina, terbinafina, itraconazol y fluconazol. En niños con tiña de la cabeza, primero griseofulvina, a 20-25 mg/Kg/día, 45 días. Segundo Terbinafina, dosis según peso: de menos de 20 kg.: 62.5 – 125 mg/día., y para los que tienen mas de 25 kg. , 250 mg/día, también 45 días. En adultos la Terbinafina en primer lugar, a 250 mg/día, 45 días.

b.- si afecta sólo a piel lampiña (tiña de la cara, cuerpo, ingles, manos y pies) el tratamiento será tópico (azoles y ciclopiroxolamina). En casos de lesiones extensas, múltiples, recurrentes y las localizadas en pies, es aconsejable tratamiento sistémico.

c.- si afecta las uñas (ver micosis ungueales)

2.- Pitiriasis versicolor.- En general se acepta como eficaz el tratamiento tópico, con azoles y ciclopiroxolamina. Se aconseja en forma de gel (lavados), lociones y

cremas, durante un mes. El tratamiento sistémico con ketoconazol (200 mg/día, siete días), itraconazol (200 mg./día, siete días) y fluconazol (50 mg/día, 14 días), estaría indicado en casos extensos, recidivantes, familiares o para facilitar cumplimiento terapéutico.

3.- Candidosis.- Debemos tener en cuenta:

- a.- localización cutánea: antifúngicos tópicos
- b.- localización mucosa oral: nistatina o miconazol en gel oral. Fluconazol oral (150 mg/semana, cuatro semanas, o 100 mg/día, 14 días)
- c.- Localización mucosa genital: fluconazol oral (como la anterior) y azoles y ciclopiroxolamina tópicos.
- d.- localización ungueal (ver micosis ungueales)

4.- Micosis ungueales:

Debemos tener en cuenta si la infección es de manos o de pies, y su variedad etiológica: dermatofitos, cándidas y mohos.

Tiña ungueal:

- 1.- Tratamiento sistémico es obligado con: Terbinafina (250mg/día, tres meses) o con itraconazol ( 200 mg/día, tres meses).
- 2.- Tratamiento tópico poco eficaz ( Amorolfina, ciclopiroxolamina, tioconazol).
- 3.- En uñas de pies, la extirpación ungueal (quirúrgica o química) mejora el 50% la eficacia de cualquier tratamiento.

Nota: cuando el tratamiento sistémico esta contraindicado, o en la formas superficial, proximal y en las formas distales incipientes (que afectan menos de un tercio distal de la uña) aconsejamos recortar y tratamiento tópico. Cuando la invasión es superior a un tercio de la uña, es aconsejable la terapia combinada oral y tópica.

Candidosis ungueal:

- 1.- Tratamiento sistémico obligado con Itraconazol (200 mg/día, tres meses o con Fluconazol ( 150 mg/semana, 6 meses).
- 2.- El tratamiento tópico es mas útil (Amorolfina, ciclopiroxolamina, tioconazol).
- 3.- La extirpación ungueal no indicada en uñas de manos.
- 4.- Evitar factores prediponentes.

Onicomycosis por mohos:

- 1.- Cumplir los criterios de patogenidad.
- 2.- El mejor tratamiento es la extirpación (Quirúrgica/Química –urea al 40%-) de la uña.
- 3.- Tratamiento sistémico no justificado
- 4.- El tratamiento tópico es eficaz (Amorolfina, ciclopiroxolamina, tioconazol).

## **2.- LAS UÑAS:**

### 1.- INTRODUCCIÓN

La uña es un anejo cutáneo queratinizado que tiene unas funciones bastante bien definidas como son la protección de la falange distal de los dedos debido a la dureza de la lámina ungueal y a su flexibilidad; la prehensión de los objetos, particularmente con los de menor tamaño, y sobre todo cuando la lámina ungueal sobrepasa el pulpejo; la defensa y, no debemos olvidar la función estética, de gran importancia actual por la consideración de unas uñas bien cuidadas como una parte importante de imagen personal.(Delgado V 2006) (Baran R 1994) (Baran R 1974) (Camacho F 1995) (Bose B 1971)

### 2.- CONCEPTO.-

La uña es un anejo que supone una CUBIERTA PROTECTORA de la punta del dedo, añadiendo PRECISION y delicadeza a la misma, dándole capacidad para COGER pequeños objetos y otras funciones sutiles.

Todo ello se consigue gracias a la LAMINA UNGUEAL, producida por el aparato ungueal. Este se desarrolla “in utero” a partir de la epidermis primitiva, por ello guarda una gran similitud con el pelo y con el estrato córneo, tanto en condiciones nomales como patológicas (p.e.- psoriasis)

### 3.- ANATOMIA MACROSCOPICA

El aparato ungueal se compone de la LAMINA UNGUEAL, rectangular, que se apoya sobre el LECHO UNGUEAL, al que se halla fuertemente unida. Está rodeada por el PLIEGUE UNGUEAL PROXIMAL, que cubre aproximadamente la cuarta parte proximal de la uña y termina en la CUTÍCULA, mientras que los PLIEGUES UNGUEALES LATERALES sólo cubren un pequeño margen a ambos lado de la lámina.

La porción proximal de la lámina se llama LÚNULA BLANCA, que representa la matriz intermedia. Se desconoce el porqué de su color blanco. El resto de la lámina es rosada, por su carácter traslúcido, que permite visualizar los vasos sanguíneos del lecho. En resumen, la lámina vista desde arriba una porción blanca proximal (lúnula), una intermedia, rosada (lámina) y una distal, con dos franjas, una final ,banda blanco-amarillenta distal, y otra delante de la anterior rosada, banda onicodérmica, que corresponde a la unión de la epidermis con la lámina.

La MATRIZ UNGUEAL se compone de tres porciones, la PROXIMAL, que esta cubierta por el pliegue proximal y que representa la cuarta parte de la longitud total de la uña, la INTERMEDIA, que corresponde a la porción cubierta por la lúnula y la DISTAL que se dispone sobre el lecho . Estas tres porciones tambien reciben los nobres de MATRIZ DORSAL, INTERMEDIA y VENTRAL ,por la disposicion que ocupan en la lámina.

#### 4.- ANATOMIA MICROSCOPICA ( Fernandez MA 1996) (Fernandez MA 1994)

Los Pliegues periungueales son semejantes a la piel vecina, sin dermatoglifos ni glándulas pilosebáceas. La prolongación del pliegue proximal, como dijimos se llama cutícula, y está compuesta de estrato córneo modificado, y tiene una función protectora.

La matriz, a semejanza de la epidermis posee una capa basal, produciendo queratinocitos, que dan lugar a la lámina, que es análoga al estrato córneo. Los queratinocitos de la matriz maduran y se queratinizan sin formación de queratohialina (capa granulosa). la matriz posee melanocitos pero no son apreciables en los blancos, en los negros es frecuente la melanoniquia parcheada, bandas longitudinales pigmentadas.

El lecho actualmente se considera matriz distal o ventral, está compuesta por una parte epidérmica y otra dérmica, íntimamente unida al periostio, porque no existe tejido celular subcutáneo.

La lámina ungueal está compuesta por tres capas horizontales: una dorsal, delgada; una intermedia, gruesa y otra ventral, procedente del lecho. Esta capas estan compuestas por células escamosas aplanadas, estrechamente yustapuestas gracias a sus tortuosas y entrelazadas membranas plasmáticas.

La lámina contiene fosfolípidos, que le dan flexibilidad. Es rica en calcio, que no tiene nada que ver con la dureza, y que se encuentra en forma de fosfato cálcico, en criatales de hidroxapatita e intracelularmente esta unido a los fosfolípidos.

El estudio de la queratina muestra los mismas fracciones que el pelo, mayor cantidad de cisteína, ácido glutámico y serina y menor de tirosina que en el pelo. La DUREZA es debida a la matriz proteica con alto contenido en azufre. La curvatura transversal depende de la forma de la falange.

#### 5.- VASCULARIZACION

El lecho y la matriz poseen un rico riego sanguíneo procedente del par de arterias digitales. Existen dos arcos arteriales principales: uno proximal y otro distal, formados por anastómosis entre ramas de las arterias digitales.

Debajo de la uña se establecen abundantes anastomosis arterio-venosas cuerpos glómicos, implicados en la termorregulación, jugando una importante función en la temperatura acral a bajas temperaturas.

#### 6.- DINAMICA UNGUEAL

La uña no es inerte, posee una intensa actividad cinética y bioquímica. No posee las etapas del pelo, el desarrollo u crecimiento es continuo toda la vida, similar a la epidermis. Hoy se acepta que la lámina ungueal trilaminada se produce a partir de la matriz dorsal (proximal), intermedia (intermedia) y ventral (distal o lecho).

El crecimiento (por observación de una señal grabada) es : en manos, un centímetro a los tres meses y en los pies un centímetro nueve meses.

#### 7.- MODIFICACIONES SEGUN LA EDAD.

En la infancia la lámina es delgada, son frecuentes la coiloniquia y las líneas de Beau. El crecimiento es inversamente proporcional a la edad, con los años las uñas se vuelven mas palidas, deslustradas y opacas, a veces blancas, similares a las de la cirrosis, la uremia y la hipoalbuminuria. En la mayoría de más de 50 años tiene estrias longitudinales, algunos como ristras de salchichas.

#### 8.- LESIONES ELEMENTALES: (TERMINOLOGIA)

##### 1.- ALTERACIONES DEL GROSOR:

- + ANONIQUIA.
- + ONICOATROFIA.
- + HIPERTROFIA UNGUEAL:
  - + ONICAUSIS.
  - + PAQUIONIQUIA.
  - + ONICOGRIFOSIS.

##### 2.- ALTERACIONES DEL TAMAÑO:

- + MACRONIQUIA

- + MICRONIQUIA.
- + DOLICONIQUIA.
- + BRAQUIIONIQUIA.
- + POLIONIQUIA.

### 3.- ALTERACIONES DE LA FORMA:

- + PLATONIQUIA:
  - + UÑA EN RAQUETA.
- + COILONIQUIA.
- + ACROPAQUIA:
  - + UÑAS EN VIDRIO DE RELOJ.
- + CURVATURA TRANSVERSA:
  - + UÑA EN PINZA.
- + CURVATURA LONGITUDINAL:
  - + UÑA EN PICO DE COTORRA.
- + UÑA REDONDA.

### 4.- ALTERACIONES DE LA SUPERFICIE:

- + ESTRIAS LONGITUDINALES.
- + SURCOS TRANSVERSALES.
- + PITS (DEPRESIONES CUPULIFORMES)
- + ELCONIXIS.
- + TRAQUIIONIQUIA.
- + UÑAS BRILLANTES.
- + ONICOSQUISIS (O.LAMELAR).

### 5.- ALTERACIONES DE LA RELACION PLACA-LECHO:

- + PTERIGIUM.
- + ONICOMADESIS.
- + ONICOLISIS.
- + HIPERQUERATOSIS SUBUNGUEAL.

### 6.- ALTERACIONES DE LA CONSISTENCIA:

- + UÑAS DURAS: PROFESIONAL, PAQUIIONIQUIAS.
- + UÑAS BLANDAS: ONICOMALACIA.
- + UÑAS FRAGILES: ONICORREXIS. ONICOSQUISIS.
- + UÑAS BLANDAS Y FRAGILES: HAPALONIQUIA.

### 7.- ALTERACIONES DEL COLOR:

- + BLANCO: LEUCONIQUIA.
- + MARRON/NEGRO: MELANONIQUIA.
- + OTROS: VERDE, AMARILLO.
- + LUNULA ROJA.

#### 8.- ALTERACIONES DEL TEJIDO PERIUNGUEAL:

- + PARONQUIAS.
- + UÑA INCARNATA.
- + ENFERMEDADES CUTANEAS.
- + TUMORES.

### 3.-LAS UÑAS Y LOS HONGOS.

#### 1.- INTRODUCCIÓN

La aparición de los nuevos antifúngicos, mas eficaces, ha venido a reavivar el tema de las onicomycosis, alertado por la escasa eficacia de la griseofulvina frente a las mismas. Era nuestra asignatura pendiente, un presente esperanzador aparece en el horizonte. Las micosis ungueales no suponen únicamente un problema cosmético. Las uñas tienen numerosas funciones que pueden alterarse por la invasión fúngica, reduciendo la calidad de vida, influyendo en la autoestima y hasta incapacitando para el trabajo. (Scher RK 1994).

Nuestro primer propósito es precisar, una vez mas, la terminología: ONICOMICOSIS quiere decir "infección de la uña por hongos", éste significado en sentido amplio (sensu lato), tan usado, da lugar a numerosos problemas, puesto que no indica la causa (el tipo de hongo que la produce), induciendo a errores terapéuticos, ya que hay antifúngicos de espectro reducido a un determinado grupo de hongos. Existen términos aceptados internacionalmente: Tiña ungueal (Tinea unguium) para indicar micosis de las uñas causada por dermatofitos. La infección por levaduras del género Candida: Candidosis ungueal, y queda reducida la palabra Onicomycosis en sentido estricto (sensu stricto) a la invasión de las uñas por hongos no pertenecientes a los dos grupos anteriores y que genéricamente llamamos mohos.

Concretando, usaremos MICOSIS UNGUEAL en lugar de onicomycosis en sentido amplio; TIÑA UNGUEAL, como enfermedad de las uñas producidas por dermatofitos; CANDIDOSIS UNGUEAL, para la patología producida por cándidas y

reservamos el uso de la palabra ONICOMICOSIS para la infección producida por mohos.

En la historia sucede primero los descubrimientos del origen candidiásicos, las primeras onixis blastomicéticas fueron señaladas por Dubendorfer en 1904 y con su típica perionixis, en envasadoras de frutas, por Kingery y Thienes en 1925. Sabouraud en su libro "Les tignes" 1910, usa el término tiña ungueal para la infección de las uñas producidas por dermatofitos. Las onicomicosis por mohos comienzan por Negroni 1930 (Negroni P 1930)), por *Cephalosporium* spp, Bereston y Keil (1941), por *Aspergillus flavus*, Brumpt 1949, por *Scopulariosis brevicaulis*; Gentles y Evans 1970 por *Hendersonula toruloidea* (actual *Syttalidium dimidiatum*) y Campbell y Mulder, 1977, por *Scytalidium hyalinum*.

Las micosis ungueales son las más frecuentes de las enfermedades de las uñas, representan aproximadamente el 50 % de los problemas de esta localización (Scher RK 1980). Pueden suponer el 10% de todas las enfermedades de la piel y sus anejos. En los últimos años han aumentado considerablemente (Scher RK 1980).

Para Midley (Midley G 1994) las micosis ungueales indican el 30% de todas las micosis superficiales; producidas por tres tipos de hongos: dermatofitos, más frecuentes en las uñas de los pies; cándidas más en las manos y entre los mohos, *Scytalidium* spp. infecta tanto manos como pies, representan el 3% en el Reino Unido, mucho más frecuente en los países tropicales.

Del Palacio (Del Palacio 1993) encuentra que las micosis ungueales llegan al 18-40% de la patología ungueal; incidencia del 2-13% y 1,5 de las consultas de dermatología. Rippon (Rippon JW 1990) 20% de todas las enfermedades de las uñas y 30% de las micosis superficiales. En Inglaterra en 1990 (Fevilhade M 1994) en un estudio de casi diez mil personas encuentran una prevalencia del 27,3/1000, una incidencia del 4,8/10.000, cifras realmente altas. Para Andre y Achten (Andre T 1987) supondrían 1,5 de las pacientes nuevas de dermatología consultarían por estas infecciones.

## 2.- ETIOLOGÍA

Como hemos establecido conceptualmente al principio las micosis ungueales pueden estar producidas por dermatofitos (tiña ungueal), levaduras (candidosis ungueales) y mohos ( onicomicosis) . Es posible, aunque excepcionales, las infecciones mixtas, por dos dermatofitos, dermatofitos más mohos, levaduras más mohos.

## INFECCION PRIMARIA: DERMATOFITOS.

Los dermatofitos son aceptados como patógenos primarios, con su capacidad para digerir en vivo y en vitro la queratina del pelo, capa córnea y uñas. Del Palacio (Del Palacion A 1993) recoge diversas estadísticas, en más de la mitad predominan los dermatofitos sobre las levaduras ( con una máxima incidencia del 65%).

Para English (English MP 1976) los dermtofitos mas frecuentes en tiña ungueal (Europa y Norteamérica) son *T. mentagrophytes interdigitale* y *T. rubrum*. El primero esta confinado a los pies y en sus uñas primeras, mientras que el segundo puede estar en cualquier parte del cuerpo, incluyendo las uñas de las manos y es considerado mas virulento.

Creemos muy significativos los resultados de Midgley (Midgley G 1994) sobre un total de 300 uñas infectadas: *Trichophyton rubrum* 46%, *T. mentagrophytes interdigitale* 7%, escasos aislamientos para *E. floccosum*, *T. soudanense*, *T. violaceum*.

En nuestro medio Crespo (Crespo V 1994) en una encuesta sobre 91 uñas, sólo encuentra dos por dermatofitos, correspondiendo a *T. mentagrophytes*.

## INFECCION SECUNDARIA (CANDIDAS Y ALGUNAS LEVADURAS)

La ecología de las levaduras es diferente a los dermatofitos y mohos (English MP 1976). Muchas levaduras pueden encontrarse en el aparato ungueal como saprofitas, sólo *C. albicans* y *C. parapsilosis*, pueden considerarse como patógenas. Ninguna levadura es queratinofílica y ni puede infectar uñas sanas, sólo es posible secundariamente a una paroniquia crónica, que altera la uña y la invade después, tanto en su forma levadura y micelial (English MP 1976).

Las especies que se aíslan con mas frecuencia según Del Palacio (Del Palacio A 1993) son *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Otras son mas raras: *C. glabrata*, *Trichosporon spp.* Para Midgley (Midgley G 1994) sólo representarían el 4% en la serie de 300 micosis ungueales. En otra serie de 72 uñas infectadas por levaduras: *C. albicans* 38%, *C. parapsilosis* 35%, *C. guillermondi* 13% y *C. tropicalis* 11%; las candidas sólo las aísla de las uñas de las manos. Para Crespo (Crespo V 1994) los resultados son inversos: Levaduras 92%, que desglosa : *C. parapsilosis* 46%, *C. albicans* 29%, *C. tropicalis* 5%, *C. guillermondii* 3%.

## INFECCION OPORTUNISTA (MOHOS)

Como en todas las infecciones oportunistas, la responsabilidad patógena de los mohos en las uñas es difícil de establecer y siempre es necesario cumplir una

serie de criterios, que resumimos de nuevo: El cultivo no debe presentar dermatofito a la vez que el mohó. Debe crecer en 5/20 inculos. El saprofito debe observarse en la uña mediante ED (y/o histología). Este último criterio es fundamental para Achten (Achten G 1979): considera que la histología mejora este tercer criterio. (English MP 1976) (Delacretaz J 1970, Achten G 1979)

En rarísimas ocasiones puede presentarse una infección mixta saprofito-dermatofito, conviene ser muy estricto en par admitir su existencia, en éstos casos en lugar de 5 inculos, deberíamos observar más de 10 sobre el medio de Sabouraud.

La frecuencia general varía considerablemente en parte por los criterios seguidos y de la población estudiada. Se da más en los dedos gordos de las pies, en mayores de 60 años, con trastornos periféricos circulatorios, alteraciones anatómicas, patología ungueal, enfermedades endocrinas...

Enumeramos una serie de trabajos y su frecuencia: Walshe-English (Walshe-English 1966).14%; English-Atkinson (English-Atkinson 1974): 25%; Zaias (Zaias N 1972): 24%; Blaschke-Hellmesssen (Blaschke-Hellmesssen R 1968):4%; Grigoriu y Grigoriu (Grigoriu y Grigoriu A 1975):1,5%; Liataud (Liataud B 1971): 6%; Achten & Wanet (Achten & Wanet, 1978):2%; Arreaza (Arreaza F 1988): 34%; Rubio Calvo (Rubio Calvo D 1988):6,26%; Velez (Velez H 1985):9,5 ; Mcaller (Mcaller R 1981) :12,1%; Midgley (Midley G 1994): 2%. Observamos en estos estudios que los porcentajes altos corresponden a estudios efectuados exclusivamente en personas mayores y en las uña del dedo gordo del pié; mientras que los mas bajos son de estudios amplios de todo tipo de infección fúngica ungueal.

El orden de frecuencia de los diversos hongos varía mucho según los diversas estadísticas, reproducimos las de Achten (Achten G 1979) que creemos muy representativa, por orden de frecuencia: *S. brevicaulis*, *H. toruloidea*; diversas especies de *Aspergillus*, *Alternaria tenuis*, *Cephalosporium spp*, *Fusarium oxysporum* y otros pequeños porcentajes.

Recientemente Midgley (Midley G 1994) destaca *Scytalidium hialinum* como mucho mas frecuente que el resto, especialmente en los trópicos. Maestre (Maestre Vera JR 1991) hace una magnífica recopilación de hongos no dermatofitos aislados en micosis ungueales.

De todas formas es difícil evaluar la larga lista de hongos aislados como responsable de onicomiosis, es una tarea difícil, es obligado vigilar si los criterios consensuados se han cumplido.

### 3.-DIAGNÓSTICO CLINICO.

La expresividad de la uña es muy reducida, sus formas de alterarse morfológicamente son escasas; éste hecho es el responsable de la dificultad de diagnóstico de todas las onicopatias. Cuando un hongo invade la uña se produce una respuesta inflamatoria que puede dar lugar a alteraciones como: aumento del grosor (onicausis), cambios de color y opacidad, erosión, fragilidad, y especialmente dos: separación de la lámina del lecho (onicolisis) y aumento de la formación de queratina entre ambos (hiperqueratosis subungueal).

Pues bién, las vias por las que un hongo puede penetrar en la uña son: hiponiquio (distal), eponiquio (proximal), superficie de la lámina y a través del pliegue periungueal.

Uniendo las vias de infección y las alteraciones que produce podemos establecer unos patrones clínicos ungueales, que si bién no son específicos de géneros ni de especies, en alguna ocasión pueden orientar etiológicamente. A la hora de establecer estos patrones es obligado revisar dos trabajos: uno de Zaias (Zaias N 1972) de aceptación universal y otro de Hay (Hay RJ 1994), el mas amplio y elegante de todos los publicados. Con ésta base establecimos los siguientes patrones clínicos de micosis ungueales ( TABLA I)

---

#### TABLA I PATRONES CLINICOS

---

- 1.- ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL Y LATERAL (OSDL)
  - 2.- ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL (OBS)
  - 3.- ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL (OSP)
  - 4.- ONICOMICOSIS DISTROFICA TOTAL (ODT)
  - 5.- PARONIQUIA MICOTICA CRONICA (PMC)
- 

#### 1.- ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL Y LATERAL (OSDL)

Es el patrón clínico mas frecuente y casi la totalidad están causados por dermatofitos del género *trichophyton* (90%): *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var.*interdigitale*; mas raros, *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *M. canis*. Es excepcional por *Cándidas* ( OSDL por *Cándidas*, sin paroniquia, sólo onicolisis , se da en manos de mujeres sanas o con alteraciones vasculares distales por *C. albicans*, *C.*

parapsilosis). Pueden producirla también algunos mohos: *S. brevicalis* (Delgado V 1976), *Aspergillus*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scytalidium hyalinum*, *Hendersonula toruloidea* (Hay RJ 1994).

Comienza por la invasión inaparente del borde libre y penetra por el hiponiquio produciendo una hiperqueratosis subungueal y despegamiento de la lámina del lecho. Estas dos alteraciones son muy características de las micosis ungueales, orientan en los pies por dermatofitos, pero no son específicas. Las candidas, en las CCMC, producen una gran hiperqueratosis de toda la placa ungueal, en personas sanas sólo onicolisis de gran parte de la uña, pero sin hiperqueratosis y casi exclusiva en las manos. Además puede aparecer cambios de color, por ejemplo marrón o amarillento (sospecha de *Scopulariopsis*). Las infecciones por *Hendersonula* y *Scytalidium* son muy similares a la de los dermatofitos.

Davies (Davies RR 1968) aísla *T. rubrum* en uñas normales y especialmente en dedo gordo del pie, con sólo onicolisis, por esto pensamos que Hay y Baran (Hay RJ 1994) hacen un subgrupo en este patrón OSDL secundaria a una onicolisis primaria, en la que no existe hiperqueratosis subungueal, sólo onicolisis.

## 2.- ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL (OBS)

La superficie de la placa ungueal es el punto inicial, produciendo pequeñas manchas blancas en la misma. La historia terminológica se resume así: leuconiquia tricofítica, Jessner 1922 (Jeesner M 1922), leuconiquia micótica, Rost 1926 (Rost GR 1926), onicomicosis blanca superficial, Zaias 1972 (Zaias N 1972).

Su incidencia es rara (2%) y casi siempre en pies. La causa *T. mentagrophytes* y en menor proporción *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium* (Zaias N 1972). Las candidas serían totalmente excepcional y sólo en niños (Hay RJ 1994).

El aspecto clínico lo forman manchas blancas, pequeñas o confluentes, casi siempre sin alteración de la superficie de la placa, aunque a veces producen desmoronamiento de toda la superficie, como en una observación personal en SIDA. En ocasiones se produce otras coloraciones: amarillenta, marrón, negruzca, melanoniquia por *T. rubrum*, que justifica la opinión de Maestre (Maestre JR 1991) de nombrarlas onicomicosis superficial.

## 3.- ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL (OSP)

Forma muy rara. Para Hay (Hay RJ 1994) tendría dos grupos etiológicos: uno, causado por dermatofitos (*T. rubrum*) que invadirían la parte de la lúnula produciendo manchas blancas y destrucción de la placa ungueal en dicha porción.

Actualmente se considera esta forma un signo de inmunodeficiencia. Otro grupo causado por Cándidas ( y también por *H. toruloidea* y *S. hialinum*) que sería secundario a una paroniquia, produciendo irregularidad, plisado de la placa ungueal proximal y las porciones vecinas laterales. El primer grupo tendría preferencia por los pies y el segundo por las uñas de los manos.

#### 4.- ONICOMICOSIS DISTROFICA TOTAL (ODT)

Es el estado final al que pueden llegar las tres formas precedentes, especialmente la OSDL, que en su crecimiento proximal puede destruir la totalidad de la lámina ungueal hasta el nivel de la lúnula. Hadida (citado por Hay RJ 1994) describe la destrucción de las veinte uñas en la enfermedad dermatofítica. En pacientes con candidosis CMC la infección es total, destruyéndolas por completo.

El aspecto de la uña, sin lámina, es áspero, rugoso, opaco, amarillento o grisáceo. En los dermatofitos poco inflamatorio y en las candidosis CMC muy inflamatorio, dando a los dedos aspecto en palillo de tambor (Hay RJ 1994). Hemos observado un caso por *H. toruloidea*.

#### 5.- PARONIQUIA MICOTICA CRONICA (PMC)

Es la micosis mas frecuente de las manos, consiste en la inflamación crónica (subaguda recurrente) de los pliegues periungueales laterales y proximales. Aparece en personas que someten sus manos a un contacto continuo con el agua, detergentes y sustancias químicas agresivas: amas de casa, cocineros, camareros, industria coservera; también en pacientes con psoriasis, eczema, de la zona periungueal. En niños el factor sería el hábito de chuparse el dedo. Se localiza casi exclusivamente en los dedos de las manos, índice y medio derechos y medio izquierdo, que están sometidos con mayor intensidad a traumas.

El comienzo es poco aparente, después de muchos meses la zona se inflama, eritema y tumefacción del borde lateral y distal y después proximal. En ocasiones puede aparecer purulenta y dolorosa, con brotes intermitentes. Esta evolución crónica acaba por alterar la morfología y la coloración de la lámina: plisamiento lateral grisácea, verdosa o parda, de forma muy característica en los pliegues laterales. También surcos transversales y estrias longitudinales, intercalados, expresión de la evolución por brotes.

Mención aparte merece la PMC de las candidosis CMC, que aparece desde la infancia, formando parte de la triada manos, boca y piel, junto a su resistencia

terapéutica. Aquí la paroniquia aumenta de grosor la parte distal de los dedos y la destrucción de la uña, hiperqueratósica, es prácticamente total.

Casi siempre están producidas por *C. albicans*, aunque puede estar acompañada de *Pseudomona auriginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus*, infección mixta. Puede asociarse a *Hendersonula toruloidea* y *Scytalidium hyalinum*, la coloración marrón puede orientar. El foco puede estar en boca, intestino, menos frecuente en vagina. La persistencia de los factores predisponentes determina su cronicidad.

Terminamos precisando conceptos con respecto a las candidas. Como vemos no hacemos referencia a formas llamadas "onicomicosis candidiásicas", ya que consideramos los patrones que hemos establecidos son clínicos, no etiológicos. Resumiendo, la forma más frecuente de invasión ungueal por dermatofitos es la OSDL, mientras las candidas son las casi únicas responsables de las PMC. Por último los mohos, muy poco frecuentes, darían lugar a los tres patrones iniciales. (Hay RJ 1994)

#### 4.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con casi toda la patología ungueal (Delgado V 1994). El problema aumenta ante la dificultad para demostrar la presencia fúngica en la uña. Precisa ED minucioso, cultivo y en ocasiones estudio histológico de las uñas. Comentaremos los diagnósticos según los patrones clínicos establecidos.

1.- La OSDL plantea DD fundamentalmente con ONICOPATIA PSORIASICA, en su forma hiperqueratósica subungueal. Su semejanza es grande, nos ayuda a diferenciarla la presencia de lesiones de psoriasis en piel y cuero cabelludo, en su ausencia la dificultad es máxima; nos puede orientar el borde proximal en "mancha de aceite" que rodea la zona hiperqueratósica del psoriasis. Son numerosas, pero infrecuentes, otras onicolisis congénitas y adquiridas, bacterianas y virales. Otras enfermedades dermatológicas: alopecia areata, liquen plano, dermatitis atópica, eczemas de contacto, síndrome de Reiter, enfermedades ampollas, toxicodermias, onicotilomanía, exóstosis subungueal..(Baran R 1986).

2.- La OBS presenta semejanzas con LEUCONQUIAS, parciales y adquiridas, más frecuentes las traumáticas, profesionales, y las infantiles. Leuconiquias raras son por sífilis, pelagra, acantosis nigricans, colitis ulcerosas, psoriasis, lupus eritematoso, quimioterapia. Ayuda al DD la facilidad que en esta variedad tiene el ED, por raspadura, y la tendencia friable de la micótica. (Durad E 1995).

3.- La OSP tiene similitud con ONICOMADESIS que pueden aparecer en enfermedades sistémicas severas, toxicodermias, radiodermitis profesionales de manos, estrés, dermatitis ampollas, como secundaria a brotes de pénfigo (Muñoz F 1992), también secundaria a paroniquia crónica que comentamos a continuación.

4.- La ODT es necesario diferenciarlas de las ONICOLISIS TOTALES: congénitas-hereditarias, dispalsia ectodérmidas, epidermolisis ampollas y adquiridas, psoriasis, psoriasis pustulosa de Hallopeau, reticulosis actínica, radiodermitis, toxicodermias, traumáticas.

5.- La PMC recuerda otras PARONQUIAS: bacterianas (agudas, purulentas, dolorosas, pocos dedos), herpética (por panadizo herpético, propio de niños, un solo dedo, doloroso), traumática (casi siempre de origen profesional, predispone), psoriasis pustuloso, acrodermatitis paraneoplásica, sífilis, psoriasis, pénfigo.

En resumen, toda la onicología representa indicación de diagnóstico diferencial con las micosis ungueales, un argumento de peso para darle importancia al estudio micológico. (Hay RJ 1994, Delgado V 1994).

#### 5.- INVESTIGACIÓN MICOLÓGICA:

TOMA MICOLOGICA (English MP 1976, Arrese JE 1994, Del Palacio A 1993, Delgado V 1994).

Los resultados del estudio micológico van a depender en gran medida de la técnica utilizada para la obtención de muestras, en las uñas hay que extremar el cuidado, dado el alto porcentaje de falsos negativos. La técnica clásica consiste en recortar con tijeras (alicates de podologo para uñas de pies), procurando llagar lo mas cerca posible de la frontera de la invasión fúngica - uña sana, lugar donde los hongos son viables ( y por tanto cultivables), también se puede realizar con escarpelos, curetas o con el mismo ángulo del portaobjeto, con bisturí recotando progresivamente, con cuidado, hasta llegar a la zona citada. Asimismo puede utilizarse una fresa rotatoria (pequeño taladro) o incluso una biopsia punch ungueal.

El material así obtenido se deposita entre dos portas , en una placa de petri esteril o en sobre esteril. Lo repartimos para examen directo y para los diversos cultivos. Tomar precaución de un lavado enérgico previo y asegurarnos que no ha existido tratamiento antifúngico previo. Con estos cuidados hemos mejorado muy positivamente los porcentajes de falsos negativos (clásicamente 50-70%), así English (English MP 1976) obtiene 80% de positivos.

Concretando según la forma clínica, la toma micológica la realizaremos (Daniel III CR 1991):

1.- lesiones subungueales distales: cucharilla, espátula dentada, tijeras, recorte progresivo con bisturi, minitaladro.

2.- lesiones superficiales de la lámina ungueal: cucharilla, espátula, bisturi.

3.- lesiones subungueales proximales: taladro, bisturi, escarpelo.

4.- paroniquia: cucharilla, escarpelo, torunda esteril.

Los trozos grandes de uñas no son útiles ni para examen directo ni para cultivo, se recomienda micronizador de uñas (Daniel CR 1985)

EXAMEN DIRECTO (ED) (Davies RR1968, Midley G 1994, Liu HN 1993, Del Palacio A 1993, Delgado V 1994).

Es la manera más rápida y sencilla de confirmar la sospecha clínica de invasión fúngica. La técnica clásica del KOH (del 20-40%) en agua destilada; si añadimos dimetilsulfóxido, aumenta el poder disgregante de la potasa; la glicerina retarda la formación de cristales de la misma. Todo se facilita añadiendo un colorante como la tinta azul-negra Parker superchrome (otros colorantes: clorazol, lactofenol...), por último es importante el calentamiento para mejorar el poder disgregante de la potasa.

Davies (18) con esta técnica clásica encontraba sólo el 46% de examen directo positivos en un amplio estudio sobre 3.955 uñas infectadas por hongos. Para mejorar estos resultados se han propuesto algunas alternativas: Andre y Achten (Andre T 1987), la histología; para Arrese (Arrese JE 1994) la histología, inmunohistoquímica y la citometría de flujo. Para éste último autor el método más adecuado consiste en incubar los fragmentos de las uñas en solución acuosa al 10% de Tween 40, para ser cortados y coloreados con PAS posteriormente, permitiendo diferenciar dermatofitos, levaduras y mohos y mixtos. Su limitación es la imposibilidad de identificar género y especie, por lo que el cultivo se hace imprescindible.

Por último, con la pretensión de superar éstos porcentajes Liu (Liu HN 1993) propone el método KONCPA, que consiste en unir las técnicas clásicas de KOH y PAS. Prepara una parte de la muestra con KOH, calienta a 56°C durante 20-30 minutos, centrifuga, fija y tiñe con PAS. Encuentra 77% de positivos con esta técnica frente al 44% para la KOH clásica.

Para terminar, en resumen propondríamos la técnica histológica de fragmentos según Suarez (Suarez SM 1992) y Liu (Liu HN 1993), en los casos en los que

encontremos ED con KOH y cultivo negativos, repetidos , siendo las uñas sospechosas de micosis. El ED permite identificar dermatofitos, levaduras y mohos, y en algún caso como el Scapulariosis el género.

3.- CULTIVO (Midley G 1994, Delgado V 1994). Es imprescindible para la identificación del género y de las especies. En el campo de las uñas es fundamental una cuestión previa: sembrar en medios sin cicloheximide ( que inhibe el crecimiento de la mayoría de los mohos). Por ésta razón se cultivan varios tubos/placas: uno con sabouraud+cloranfenicol+cicloheximide( con 4% de extracto de malta, para mejorar resultados) para dermatofitos, no se recomienda utilizar el medio de prueba para dermatofitos(DTM, DTA) para cultivo micológico de uñas (Daniel III CR 1991) y algunas levaduras, y sin cicloheximide para el resto de las levaduras y los mohos. Se incuba a 26-28°C, manteniendo un mínimo de tres semanas, para dermatofitos ya que los mohos y levaduras lo hacen mas rapidamente. Existen numerosos tratados que pueden ayudar a identificar, recomendamos para levaduras Stary (Stary A 1994), para mohos Crespo (Crespo V 1994), y para dermatofitos Delgado (Delgado V 1994), en un trabajo conjunto reciente.

#### HISTOPATOLOGIA.

Con el argumento de las altas tasas de falsos negativos en el estudio micológico de las uñas Scher (Scher RK 1980) aconsejaba practicar biopsias punch/bisturí de la lámina y lecho ungueal en los casos que tanto el examen directo como el cultivo fueran repetidamente negativos. Prece que su propuesta apenas ha tenido éxito, por temor a producir una distrofia ungueal permanente.

Sin embargo, recientemente se realizaron trabajos Suarez (Suarez Sm 1992), Liu (Liu HN 1993) y Arrese (Arrese JE 1994) muy interesantes utilizando el mismo método de rutina que se usa para biopsias de piel sobre recortes de lámina ungueal, previamente reblandecidas. En resumen, primero se sumergen los fragmentos en una solución de formaldeido al 4%, despues se reblandece ( unos con KOH y calentamiento Liu (Liu HN 1993), otros con una solución especial (cloruro de mercurio, acido crómico, ácido nítrico, alcohol de 95 y agua, dos días) Suarez (Suarez Sm 1992). Se parafina, cortan y tiñen con PAS. Este último autor realiza estudios comparativos entre la sensibilidad de éste método histológico con otros micológicos habituales, aconsejando la histología cuando los segundos son negativos.

Estas técnicas sólo requieren una muestra de lámina ungueal y no de lecho . No precisa utilizar anestesia y no se practica ninguna incisión en la piel. Es necesario

precisar, que aunque el método histológico tiene alta sensibilidad para demostrar la presencia de hifas y esporas, que confirmen el diagnóstico, no permite, como hemos indicado, la identificación. El cultivo es imprescindible.

Daniel III (Daniel III CR 1991), da como "regla de oro": primero la utilización combinada de ED y cultivo, el uso histológico cuando los dos primeros sean repetidamente negativos y persista la sospecha de micosis.

#### CRITERIOS DE DIAGNOSTICO MICOLOGICO.

Comenzamos por transcribir las buenas razones que Daniel III (Daniel III CR 1991) da para confirmar mediante laboratorio una infección fúngica ungueal antes de iniciar en tratamiento sistémico: 1.- Ha de prolongarse durante meses. 2.- Es necesario practicar controles analíticos previos y de seguimiento. 3.- Posibles efectos secundarios. 4.- Es caro. 5.- Inminente control gubernamental de éstos tratamientos. 6.- Cuestiones médico-legales. Estas razones las compartimos todos los dermatólogos, aunque matizaríamos el orden.

Dada la discrepancia entre el ED y cultivo (sólo 40-75% de los ED (+) se confirman), se plantean numerosos interrogantes interpretativos por la presencia de levaduras y mohos en las uñas. Para resolverlos English (English MP 1976) estableció en 1976 unos CRITERIOS a cumplir:

- 1.- Si se aísla un dermatofito no hay duda al interpretar su papel patógeno.
- 2.- Si se trata de una levadura o un moho, sólo se considera responsable si se observan al ED algún elemento propio ( micelio, artrosporo, célula levaduriforme...).
- 3.- Para mohos deben haber crecido 5 de 20 inóculos, en cultivo puro, en medio sin actidiona.

En 1976 Delgado (Delgado V 1976) resumió los interesantes criterios de Hurier (Hurier C 1963) para admitir como patógeno el *S.brevicaulis* y pensamos que siguen vigentes para todos los mohos: 1.- Obtener el hongo en cultivo puro y en repetidas ocasiones. 2.- No encontrarlo contaminante habitual del laboratorio donde se aísla. 3.- Hallar abundante esporas en el ED. 4.- Precisar el aspecto clínico y localización.

Para terminar Andre y Achten (Andre T 1987) consideran que debe ser confirmada la presencia del hongo en la uña además de ED, por estudio histológico.

#### TRATAMIENTO ETIOLÓGICO ESPECÍFICO.

Compartimos con Daniel III (Daniel III CR 1991) la aseveración de que " una de las causas más importantes de la pobre eficacia de la terapéutica en

onicomicosis es un diagnóstico incorrecto". Insiste en que primero está la confirmación fúngica del proceso y después la terapéutica.

Así pues necesitamos indicar unas premisas de las que va a depender el éxito en el tratamiento de las micosis ungueales:

- 1.- Velocidad de crecimiento de las uñas y la diferencia entre las de las manos y la de los pies.
- 2.- Es obligatorio la demostración de la presencia del hongo, dermatofito, levadura o moho, y que se cumplan los criterios de patogenicidad.
- 3.- Es prácticamente necesario el tratamiento sistémico. El tratamiento tópico es muy limitado.
- 4.- Estudiar la relación precio-eficacia y la razón de ser del tratamiento.
- 5.- La extirpación (quirúrgica o química) acorta o reduce la duración del tratamiento. No evita la recaída.

Teniendo en cuenta éstas premisas y con la aparición de los recientes antifúngicos (Itraconazol, Fluconazol y Terbinafina) pienso que podemos acabar con el mito de la escasa o nula eficacia en la terapéutica de las infecciones fúngicas ungueales.

Preguntándose si la tinea unguium es todavía incurable, Korting (Korting HCH 1992) realiza la recopilación más completa, 1960-1989, comparando resultados de la griseofulvina, ketaconazol, itraconazol y terbinafina. Calcula promedios de curaciones entre el 40-100% para uñas de manos y del 3-38% para la de los pies. No encuentra definida la acción de los tratamientos tópicos, halla un cambio favorable del 47% al 82% al añadir la avulsión quirúrgica. Resume, los peores resultados para la griseofulvina y no considera indicado el ketoconazol en éste proceso. Con ésta imagen global tan documentada analizaremos el tratamiento de las micosis ungueales.

#### TRATAMIENTO ETIOLOGICO ESPECÍFICO

##### TIÑA UNGUEAL.

El tratamiento sistémico es obligatorio, el ketoconazol no está indicado, la griseofulvina es poco eficaz, demostrada eficacia el itraconazol y la tebinafina. El fluconazol también ofrece buenas expectativas. El tratamiento tópico parece discutible, sólo en la OBS podría ser útil como terapia exclusiva con tioconazol o amorolfina. La avulsión ungueal mejora todos los tratamientos sistémicos, el uso posterior de los tópicos podría ser razonable, especialmente en los pies. (Gupta AK 1994-1, Gupta AK 1994-2). Itraconazol: 400 mg/día, dos tomas, siete días seguidos al mes, tres o cuatro

meses.(Roseeuw D 1993). Fluconazol: 150 mg/día, un día a la semana, de tres a 12 meses (Kuokkanen K 1992). Terbinafina: 250 mg/día, contínuo, seis semanas para manos y doce para pies (Villars V 1990).

#### CANDIDOSIS UNGUEAL.

Después de discutir, razonar y concluir sobre el papel patógeno de la especie aislada, lo primero es aconsejar que eviten las circunstancias que favorecieron su aparición. En la actualidad tres preparados son eficaces: ketoconazol y especialmente fluconazol e itraconazol. Los antifúngicos locales tal vez sean útiles en la paroniquia, mas eficaces en soluciones que en cremas, porque penetran mejor en el saco periungueal. También pueden ayudar las antisépticos como sulfacetamida, timol. Los imidazólicos, ciclopirox y amorolfina son mas eficaces. No está indicada la avulsión ungueal. En las candidosis CMC existen pocos trabajos, la dosis de ketoconazol sería de 400 o 600 mg/día, largos periodos de tiempo (Hay RH 199).

#### ONICOMICOSIS.

Primero es necesario cumplir los criterios de implicación patogénica de los mohos en la patología ungueal. Después depende del patrón clínico y del agente aislado. OSDL por *S. brevicaulis*, *H. roruloidea*, *S. hyalinum* y otros: el mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica (casi todos son onicogriposis) o química, seguida de aplicación de imidazoles. Está comprobado que la griseofulvina, ketoconazol e itraconazol no son eficaces. La terbinafina es activa "in vitro" frente a *H. toruloide*, pero no está probada clínicamente. Cuando *Hendersonula* o *Scytalidium* afecta a gran número de uñas de manos y pies, la propuesta son la antigua pomada de Whitefield o econazol, no hay tratamiento sistémico. La OBS responde bien a tratamiento tópico: imidazólicos, ciclopirox, amorolfina,naftifina y terbinafina, glutaraldehido al 10%, duración mínima seis semanas (Hay RH 199).

## 4.- ESTADO ACTUAL DE LAS MICOSIS UNGUEALES.

### 1.- INTRODUCCIÓN

Comentaremos de manera breve una serie de trabajos, nacionales e internacionales. La mayoría muy recientes, en lo que se refiere a los internacionales; mientras que las publicaciones nacionales, son las únicas que hemos encontrado en casi mas de dos décadas. Los datos de estos trabajos los utilizaremos asimismo en la discusión de la presente tesis.

Hay (Hay R 2005), en una revisión de literatura reciente, resume e insiste en los tres grupos etiológicos. Habla de rutas alternativas de penetración en la infección. Recoge un reciente estudio europeo, que indica como la prevalencia de la onicomicosis podría ser tan alta como el 26.9 %. Los principales agentes causales dependen de la climatología, las infecciones por dermatofitos son comunes mundialmente (70% en Europa). El estudio micológico es el método diagnóstico preferido ,a pesar de una tasa de falsos negativos del 30%. Un buen diagnóstico clínico junto a un examen micológico es lo que frecuentemente se utiliza.

Tosti (Tosti A 2005) con este trabajo intenta identificar los factores de riesgo de las onicomicosis y alcanzar consenso en el manejo de grupos de alto riesgo para permitir el desarrollo de guías que ayuden a los médicos a reconocer factores de riesgo. Concluyen que: la infección previa por *T.Rubrum*, la edad avanzada, anomalías en la forma de la uña, inmunodeficiencia y factores genéticos fueron identificados como factores de riesgo para la infección inicial. Factores de riesgo para la recurrencia (recaída y reinfección ) son los mismos.

Los autores están de acuerdo en que la prevención de las onicomicosis y de su recurrencia debería estar basada en el correcto tratamiento de la tinea pedis, seguimiento de los miembros de la familia y adecuada educación al paciente . Termina con recomendaciones específicas para cada grupo de riesgo.

Faergeman (Faergeman J 2005) comienza presentando los numerosos factores que predisponen a la onicomicosis incluyendo predisposición genética, diabetes mellitus, inmunodepresión, psoriasis y enfermedad vascular.

Los objetivos del trabajo fueron discutir conocimientos sobre los factores de riesgo genéticos y aproximaciones que deberían ser usadas para investigar los mecanismos subyacentes. Los resultados la alta prevalencia de onicomicosis dentro de determinadas familias fue inicialmente atribuido a transmisión intrafamiliar. De todas formas la baja prevalencia de infección de personas que se casaban con familias infectadas junto con la alta prevalencia entre su descendencia sugería una base genética .

Comentan como las infecciones por *T.Rubrum* mostraban un patrón de herencia autosómico dominante. Alcanzan consenso sobre que estudios epidemiológicos y genéticos son necesarios. Para los estudios epidemiológicos deben ser seleccionadas familias en las cuales dos o tres generaciones estuvieran infectadas por *T.Rubrum*. Las conclusiones los estudios genéticos deberían explorar

el modo de herencia de las onicomycosis y buscar los genes transmisores de la enfermedad. Series de pacientes agrupados en edad y sexo deben ser analizados.

Los resultados de estos estudios podran hacer posible el desarrollo terapeutico preventivo y profilactico de medidas para poder dar a los pacientes y su familia información.

A continuación comentamos un clásico y muy referido estudio de Robert (Robert DT 1992). Realizó un estudio informatizado para determinar la prevalencia de onicomycosis en Reino Unido. Fué llevado a cabo en la primera parte de 1990. Con una población total de 9332 adultos de 16 años en adelante , fue entrevistada cara a cara y completo un cuestionario, que consistía en preguntas y fotografías de varias distrofias ungueales incluyendo Onicomycosis. Revelaron una prevalencia de infecciones por dermatofitos 2 al 8 % en hombres y de 2 al 6 % en mujeres. En el grupo de edad de 16 a 34 años, la tasa de prevalencia era del 1 al 3 % ,esto aumentaba del 2 al 4% en el grupo de edad de 35 a 50 años y del 4 al 7 % con mas de 57 años. De aquellos que se encontro que tenían onicomycosis el 27 % habían recibido consejo de un podólogo y menos del 12 % habían consultado al especialista. Estos resultados sugieren que de 1 a 2 millones de personas en el Reino Unido tienen una infección fúngica ungueal y que la mayoría no ha recibido consejo médico pese a que cerca del 80 % aseguró que habrían ido si hubieran sido advertidos de que su problema ungueal tenia un origen fúngico. A una proporción similar les hubiese gustado ser tratados si un tratamiento efectivo estuviera disponible.

## **2.- EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL.**

A continuación daremos las cifras de una serie de trabajos internacionales que hemos escogidos por su representatividad geográfica, su número de cepas y el prestigio de los autores.

Efendy (Efendy I 2005) lleva a cabo un estudio internacional mediante encuesta realizado por médicos familia y dermatólogos sobre el perfil de los enfermos y la enfermedad. Con los siguientes resultados: Destaca lo poco que fue seguido el estudio (solo un 3.4% de los de familia y 39.6% de los dermatologos). No se informaba sobre el agente causal y por tanto no se podia elegir el tratamiento adecuado. El 70% de los enfermos no realizaba deporte. El tratamiento dependía del médico, prefiriendo los de familia la monoterapia y los dermatologos la terapia combinada. Con las siguientes conclusiones: el tratamiento debería depender de :

Uno, la severidad de la afectación ungueal dividiéndola en dos grupos para simplificarlo: con o sin afectación de la matriz. Y dos, el hongo causal.

Heikkila (Heikkila H, 1995) en Finlandia, al estudiar solo tiñas, publica 104 cultivos positivos con 91 dermatofitos (87.5%) y 13 mohos (12.5%).

Kemna (Kemna ME 1996) presenta los siguientes resultados: 370 cultivos positivos: 303(81.8%) dermatofitos, 41 (11.8%) mohos, 26 (7%) levaduras. Solo tinea unguium.

Kam (Kam Km 1997) da a conocer 165 cultivos positivos: 152(92.1%) dermatofitos, 5(3%) mohos, 8(4.8%) candidas.

Rigopoulos (Rigopoulos D 198) propone estos resultados : 307 cultivos positivos: 126 (41%) dermatofitos, 20(6.5%) mohos y 161(52%) levaduras. No datos clínicos.

Haneke (Haneke E 1999), en el mayor estudio multicéntrico europeo publica el Estudio Achilles con 1395 cultivos positivos: dermatofitos 1060(75.9%), 169 mohos (12.1%) y 166 levaduras (11.9%).

Gupta (Gupta AK 1999), también en un estudio multicéntrico con 2001 paciente da estos resultados: 145 cultivos positivos, 133 (91.7%) dermatofitos, 6(4.1%) mohos y 6 (4.1%) levaduras.

Garg (Garg A 2004) en un corto pero exhaustivo trabajo publica el estudio que comprende 90 pacientes con onicomicosis. Las muestras ungueales fueron recogidas para examen microscópico y cultivo. Los resultados la razón hombre mujer fue de 3:1 y la edad media fue de 29.40 ± 13.69 años. Las uñas de los manos estaban afectadas en el 60 % de los casos. Las uñas de los pies en 26.67 % y ambas en el 13.24 %. Los Dermatofitos fueron el patógeno más comúnmente aislado, encontrándose en 24 pacientes (26.36 %) (*T.Rubrum* 23.6 %, *T.Verrucosum* 2.22 %, *E.Floccosum* 1.11 %), seguido de *C.Albicans* que se encontró en 22 pacientes (24.27 %). En 29 pacientes fueron aislados 36 mohos no dermatofitos (39.58 %). De estos 29 casos 6 se asociaron con *T.Rubrum* que fue considerado el patógeno primario.

Romano (Romano C 2005), realiza un estudio retrospectivo de onicomicosis recogidas en tres unidades micológicas de Florencia, Siena y Milan, en un periodo entre 1985 y 2000. Número 4046 ( 1995 mujeres y 2094 hombres). Dermatofitos 2859, levaduras 655 y mohos 532. El dermatofito más frecuente *T. rubrum* con 87%. *C. albicans* la levadura más prevalente (93.2%) y el moho más hallado el *S.*

*scopulariopsis* ( 48.6%). Dermatofitos y mohos mas en uñas de pies y candidas mas en uñas de manos.

Ching-Chi (Ching-Chi C 2005) encuentra 375 cultivos positivos en onicomycosis entre enero del 2002 a diciembre 2003 con los siguientes resultados: 227 (60.5%) dermatofitos, 118 (31.5%) cándidas y 5 (30%) mohos. Dentro de los dermatofitos destaca *Trichophyton spp* 105, *T.rubrum* 77, *T.violaceum* 21, *T.mentagrophytes* 10, *T.tonsurans* 5. *Cándidas* : *cándida spp* 91, *C.albicans* 26, *C.parapsilosis* 1. *Mohos*: *Fusarium solani* 13, *Aspergillus Níger* 7, *F.oxysporum* 4, *A.versicolor* 3. La distribución por localización: 250 procedían del pie, 32 mano, 93 mixta. Los dermatofitos destacan en pie 174(69.6%), cándidas en mano 21(65.6%) y en casos mixtos no hay diferencias significativas entre dermatofitos 43(46.2%) y candidas 42(45.2%).

### 3.- EPIDEMIOLOGIA NACIONAL.

Comenzamos comentando un trabajo de Pereiro (Pereiro Jr 2002) en el que analiza numerosos trabajos sobre prevalencia y etiología de las onicomycosis.

Analiza un estudio trasversal realizado mediante encuestas con fotografías de onicomycosis evolucionadas en el área mediterránea de España la prevalencia fue 1.7% , cifra muy similar a un estudio de las mismas características un año antes en el Reino Unido en el que encontraron una prevalencia del 2.7 %. Estos datos los contrasta con los estudios prospectivos realizados por dermatólogos como el se hizo en Finlandia en que obtienen una prevalencia de 20-25 %. También comentan el estudio más amplio realizado en Europa, el llamado proyecto Aquiles.

En cuanto a estudios retrospectivos a partir de archivos de consultas de dermatología, tiene un gran interes desde el punto de vista clínico ya que reflejan el numero de pacientes en los que se plantea realizar un diagnóstico y tratamiento de onicomycosis, pero tienen poco valor como estudio de prevalencia dado que no sabemos si las muestras era el motivo de consulta o el dermatologo a considerado necesario realizar un diagnostico diferencial. El porcentaje respecto al total de vistos en la consulta es del 2%

Las onicomycosis estan producidas por dermatofitos, mohos y levaduras. Cuando se aisla en el cultivo un dermatofito no se plantea dudas sobre su papel etiologico en el proceso. Sin embargo, la cifras referentes a dermatofitos y levaduras varian en los distintos estudios.

Los dermatofitos antropofílicos *T.rubrum* y *T.mentagrophites var.interdigitale* son los principales agentes de tinea unguium pero cualquier dermatofito antropofílico puede ser aislado de las uñas. Los dermatofitos zoofílicos son sumamente raros en las uñas. *T verrucosum*, *M canis* y *T equinum* se han aislado con cierta frecuencia en zonas predominantes de dermatofitos zoofílicos.

Todos el aislamiento de los mohos deben de cumplir los criterios para ser considerados patógenos. Tan solo las especies de *Scytalidium* puede ser considerados como patógenos cuando se aíslan. La frecuencia global de estos hongos varía de un 3% y el 16%.

El agente mas comun dentro de las levaduras del género *Candida* es *C.albicans*

Termina con la conclusión de que la prevalencia de onicomiosis es elevada. Las cifras varian dependiendo del tipo y características de los estudios publicados. Cuando ha sido realizado por dermatólogos se estima una prevalencia en torno al 10-15 %. Si se incluyen las candidiasis esta cifra alcanza 26%. Los principales agentes de onicomiosis son los dermatofitos, aunque la incidencia de los mohos y levaduras esta aumentando sobre todo en grupos de riesgo.

Da sus cifras personales. 286 cultivos positivos, de los cuales 213 (74.4%) correspondieron a dermatofitos, 44 (15.3%) a mohos y 39 (13.6%) a levaduras.

Continuamos con Jimenez (Jimenez D et al. 1994) en 1994, estudiaron 100 pacientes con sospecha de onicomiosis, entre 1990 y 93, que acudieron a la consulta del hospital provincial de Almeria. De los 100 cultivos realizados 49 fueron positivos, y de estos 76% levaduras, 16% hongos no dermatofitos y un 8% dermatofitos. No hace referencia pie-manos.

Piqué ( Piqué E et al. 2002) estudió la incidencia de dermatofitos aislados en la isla de Lanzarote entre junio de 1995 y diciembre de 1999, aislándose 76 cepas, siendo la tiña ungueal la 3ª forma clínica, después de la corporal y de pie, encontrándose 11 casos (14.47%) de onicomiosis por dermatofitos. El dermatofito mas frecuente en general fue el *T.rubrum* (52.63%).

Bordel (Bordel MT et al, 2002), en Valladolid, realizaron un estudio epidemiológico de las dermatofitosis entre 2000 y 2001. De las 447 muestras procesadas, se confirmó mediante cultivo 40 casos de dermatofitosis, de los cuales, 9 tiñas ungueales (20%). El agente responsable de éstas fueron: *T. mentagrophytes* (56%) y *T. rubrum* (44%). No hablan de pie-mano.

Padilla (Padilla A et al.2002) en Jaén, investigó la prevalencia de dermatofitosis en una zona básica de salud, entre el 1997-97. Se estudiaron 440 muestras pertenecientes a 425 pacientes con sospecha de dermatofitosis. Cultivo positivos fue 70 (16.5%), de los cuales 4 procedían de tiña ungueal, aislándose dos *T. rubrum*, un *E. floccsum* y un *T. violaceum*. No refieren datos pie-mano.

Conde Taboada (Conde A et al. 2003) encontraron de 1577 muestras 249 dermatofitos (15.8 %). De ellas 63 procedían de uñas con los siguientes resultados: 57 *T.Rubrum* (98%), 3 *T.Mentagrophites* y 3 en el apartado de otros que no especifica.

Delgado y Abad (Delgado y Abad, 1986) encuentran, en un estudio micológico en Granada, 192 cepas entre 1981-1984 de las cuales 104 eran dermatofitos, de los cuales 4 casos procedían de Tiña ungueal (3.8%).

Mazón y colaboradores (Manzón A et al.1997) aislaron 312 cepas de dermatofitos en 285 pacientes. En lo referente a Tiña ungueales encontraron un total de 44 casos con un predominio de *T.rubrum* 37 casos (84.09 %) seguido del *T.mentagrophites* con 5 casos (11.36 %), 1 caso *E.flocosum* y 1 caso de *T.rubrum* + *T.mentagrophites* .Destaca la tiña ungueal como tercera forma clínica mas frecuente después de la tinea pedis y la tinea corporis. No hace referencia a localización pie/mano.

Entre 1988 y 1997 Del Palacio (Del Palacio A et al. 1999), a partir de 18465 muestras de enfermos con sospecha clínica, se cultivaron 3241 dermatofitos (17.5 %). El *T.Rubrum* (34.4 %) fue el mas frecuente y la tinea corporis la forma clinica mas frecuente, seguida de .Cruris y la Tinea unguium (16.69 %).

De un total de 541 cepas aisladas procedentes de tinea unguium , en 480 casos el agente responsable fue el *T.rubrum* seguido del *T.mentagrophites* (38 casos ) ,5 *M.canis*,5 *E.flocosum*, 4 *T.mentagrophites* interdigitale,4 *T.violaceum* 3 *T.tonsurans* ,1 *T verrucosum* y 1 *E.gypseum* .Otros datos epidemiologicos de este interesante estudio destaca ,en lo que a nosotros nos concierne, la escasa prevalencia de tiña ungueal en menores de 16 años y el mayor porcentaje en hombres que en mujeres .Ademas compara sus resultados con la anterior decada al estudio en el que se obsrva un incremento de casos positivos de tiña ungueales pasando de 115 casos (5.3%) entre 78-87 a 541 casos (16.69%) en la década estudiada .

Delgado (Delgado V et al.1999) aísla 114 cepas de dermatofitos entre 1995 y 1997 siendo la tiña ungueal la forma clínica más frecuente (24.56%) y destacando la incidencia de *T.rubrum* en general (35.96%).

En cuanto a tiñas ungueales, el *T.rubrum* supera a todos con un 64.28 %. Destaca el incremento de esta forma clínica respecto a trabajos previos de los propios autores. Además realizan un estudio comparativo de la prevalencia de las formas clínicas con distintas zonas de España (Pontevedra 91-93, Málaga 83-93, Santiago 87-94, Huelva 89-95) siendo su estudio donde se observa un mayor porcentaje de tiña ungueales.

Delgado (Delgado V et al, 1976) publica por primera vez en España los criterios para ser aceptado como patógeno un determinado aislamiento: obtener el hongo en cultivo puro y aislarlo en repetidas ocasiones. No encontrarlo contaminante habitual en el laboratorio donde se aísla. Hallar abundantes esporas al examen directo. Precisar el aspecto clínico y localización y aspecto clínico peculiar.

Del Palacio (Del Palacio A et al. 2001 afirma que los criterios publicados hace 25 años por Mary P English para establecer diagnóstico por onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos siguen vigentes. Criterios: no deben aislarse dermatofitos, el crecimiento de 5/20 inóculos de cultivos deben ser puros y abundantes y siempre con la misma especie cultivada. Observándose caracteres propios para muchos de ellos

Enric (Enric P et al. 2002) mediante un estudio retrospectivo observacional presentan la incidencia de dermatofitosis aislados en la isla de Lanzarote entre 1995 y 1999. De los 76 dermatofitos aislados, 11 casos (14.47%) de cultivos positivos para dermatofitos en uñas de los cuales el más frecuente fue el *T.rubrum* con 8 casos(72.73%) y 3 (27.27%) *T.mentagrofites*.

Vélez (Velez A et al.1996) durante un período de dos años realiza un examen micológico a 283 pacientes con sospecha de onicomicosis, presentando 93 cultivos. La mayoría de los casos en manos fue por levaduras y por hongos filamentosos en pies.

Pereiro (Pereiro Ferreiros MM et al. 1992) encuentra entre 1985 y 1992 en La Coruña, 418 cultivos positivos en los que destaca las levaduras con 75.5%, seguido de hongos no filamentosos con 12.4% y dermatofitos con 12.2%. No haciendo distinciones entre mano y pie.

Crespo (Crespo V et al. 1994) encuentra en Málaga en 91 cultivos positivos con los siguientes resultados: 92.3% levaduras, 12.4% hongos no filamentosos, no aislando dermatofitos.

#### **4.- DIAGNÓSTICO**

En lo que se refiere a la actualidad en este apartado comentaremos dos trabajos.

Feuilhade de Chauvin (Feuilhade de Chauvin M , 2005), revisa las estrategias diagnósticas habituales y técnicas diagnósticas alternativas. Con los siguientes comentarios: los patógenos responsables de la onicomycosis deben de ser identificados para optimizar el tratamiento. El examen micológico es corrientemente la técnica diagnóstica mas comun. Incluye fijar con hidroxido de potasio y seguido de observación al microscopio. La sensibilidad puede ser intensificada usando dimetilsulfosido (DMSO) o fijadores como el chlorazol Black. De todas formas la microscopia debe ser combinada siempre con el cultivo permitiendo la correcta identificación de las especies. El diagnóstico exacto depende de la experiencia del personal del laboratorio y de la calidad de la muestra ungueal (muestras deben ser siempre tomadas del area infectada mas proximal) .

En ausencia de laboratorios micológicos experimentados, nuevas tecnicas de laboratorio han sido desarrolladas. Analisis histologico por corte de lecho ungueal ha mostrado ser un metodo facil y eficiente para el diagnostico, pero no aporta información acerca del agente causal o vitalidad. En vivo, con microscopio optico y citometria de flujo son potentes pero complicados y tecnicas costosas haciendolos inviiables para el uso rutinario. Finalmente otras tecnicas como, la reaccion en cadena de la polimerasa (PCR) (baja proporción de resultados positivos) y la PCR han sido desarrollados. Estos metodos moleculares son muy costosos y requieren personal altamente cualificado, lo que significa que estan reservados exclusivamente para laboratorios que procesan muchas muestras.

En conclusión el examen micologico permanece siendo la técnica diagnostica gold –estándar. Es la que provee mayor información, con un precio razonable y con pequeños inconvenientes para el paciente.

Glyn, Evans y Ellis (Glyn E 2002) realizan un trabajo magistral, por lo cual exponemos numerosas de sus ideas por la importancia pedagógica que tienen.

La confirmación diagnóstica mediante laboratorio es fundamental en la onicomicosis. Hasta los dermatólogos más expertos les cuesta realizar un diagnóstico clínico ya que solo el 50% de las uñas distroficas tiene una causa micótica. Además la confirmación diagnóstica es básica antes de comenzar las terapias antifúngicas ya que estas son largas y caras. Hay países donde es necesario la confirmación del laboratorio para que el gobierno se haga cargo del coste.

Las técnicas empleadas son el examen directo de la muestra por microscopio con KOH y el cultivo en medios específicos con el agar Sabouraud. El hongo puede detectarse mediante el examen directo, cultivo o ambos. El examen directo suele ser rápido y si es positivo, suficiente para iniciar el tratamiento. El cultivo que siempre es más lento, identificará el agente causal.

El diagnóstico de las onicomicosis no es sencillo. La fiabilidad de las técnicas diagnósticas, ya sea el examen directo o el cultivo, requieren experiencia del personal del laboratorio y que la toma micológica se haya realizado adecuadamente. La recogida de la muestra de la uña, restos subungueales y recortes es sencillo aunque no siempre se realiza bien, ya sea porque no se toma en zona ungueal indicada o que la muestra enviada es escasa.

En cuanto al envase hay tarjetas forradas de negro que permiten cuantificar la cantidad de muestra que se ha recogido, pueden precintarse y ser enviadas por correo directamente al laboratorio. Es importante resaltar que cuanto es mayor la muestra recogida, más posibilidades de obtener un resultado positivo. No parece tan adecuado el transporte entre dos portaobjetos unidos con esparadrapo.

La toma de la muestra en el caso de los dermatofitos es recortar y raspar la lámina ungueal hasta que se alcance la porción degenerada blanca y desmenuzada. Los restos subungueales por debajo del borde libre son los de mayor valor en el laboratorio puesto que la dermatofitosis es una infección propia del lecho ungueal.

Cuando la distrofia ungueal es totalmente proximal se debe de raspar la parte más superficial ya que es imposible obtener restos subungueales. La biopsia es otra opción aunque no es de uso rutinario.

Cuando cursan con paroniquia crónica, se puede usar una escobilla bacteriológica humedecida para hacer la toma debajo del pliegue proximal, por debajo de la cutícula. Debe de mandarse pronto al laboratorio ya que si se seca

podría afectar a las levaduras. Otro método alternativo es pasar directamente por donde la cutícula está separada, un asa de plástico o metal y depositar los restos directamente en una placa de cultivo.

Una vez llega la muestra al laboratorio, se debe cortar en trozos de 2-3 mm antes de ser examinados.

Con el examen directo podemos establecer un diagnóstico de presunción. Podemos fijar parte de la muestra con hidróxido de potasio (KOH), KOH con tinta Parker, con dimetilsulfóxido (DMSO) o calcofluor blanco sobre un portaobjetos. Es el método más usado, pero puede llevar tiempo que la queratina se disuelva y se puedan visualizar los hongos. Si se disuelve KOH (10-20 gr) en agua destilada (90 ml) con glicerol (10 mg) las preparaciones pueden durar más tiempo.

Normalmente se pone una parte de la muestra sobre un portaobjeto y se le añade KOH, se cubre con cubreobjetos, aplastándolo bien y posteriormente se calienta ligeramente, pasándolo por ejemplo 2-3 veces por el mechero. Pueden tardar en ser visibles desde 20 minutos a varias horas. Si nos sale negativo es bueno observarlo de nuevo al día siguiente antes de establecer un resultado evitando así los falsos negativos por aclaramientos retardados.

El KOH con tinta Parker: en este caso, la KOH se disuelve con agua (80 ml) mas glicerina (10 ml) con 10 ml de tinta Parker. Los elementos fúngicos se tiñen de azul lo que los hace más visibles

El KOH con DMSO: Se produce un aclaramiento de la queratina mas rápido que la KOH sola, pero las preparaciones no se conservan bien, En 60 ml de agua destilada se añaden 40 ml de DMSO y se disuelven 10 mg de KOH. En este caso no se debe calentar la muestra y deberá ser examinada en los primeros 20 minutos.

El KOH con calcofluor es un método rápido y sensible pero requiere un microscopio de fluorescencia con filtros de luz ultravioleta. El Calcoflúor blanco (M2R powder, Polysciences) o blankophor BA (Bayer) se unen selectivamente a la celulosa y quitina y fluorescen con la luz ultravioleta. Se prepara disolviendo 10 g de KOH en 90 ml de agua destilada y 10 ml de glicerol. Por otro lado se añade a 0.1g calcofluor blanco a 100 ml de agua destilada. Se pone una gota de cada solución sobre el porta junto a una porcion de la muestra. Los elementos fúngicos fluorescen al microscopio blanco yeso o verde manzana dependiendo del filtro empleado.

La visualización directa es una técnica compleja que requiere preparación y experiencia ya que suelen ser frecuentes los falsos negativos y falsos positivos. Pueden diferenciarse los dermatofitos de las levaduras o de los mohos no dermatofitos. La presencia de hifas septadas que frecuentemente forman arthroconidias són características de los dermatofitos. Si se observan células levaduriformes en gemación y pseudohifas es orientativo de levaduras. En cuanto a los mohos no dermatofitos son características las conidias del *Scopulariopsis* y las hifas septadas marrones del *Scytalidium*

Para el cultivo suele emplearse el agar dextrosa de Saboreau que contiene cicloheximina, cloranfenicol, gentamicina y extracto de levadura. Hay otros medios disponibles como el Dermasel agar y Mycobiotic agar. No recomendamos el Dermato fito test Médiu m. Los mohos y las levaduras no crecerán en este medio por la presencia de la cicloheximina (actidiona) y se necesitarán otras placas que no la contengan. Los cultivos son incubados a 26-30 °C, durante 3-4 semanas debiéndose revisar regularmente. Únicamente con el cultivo puede identificarse de forma fiable al hongo causal. Los dermatofitos crecen más lentamente (7-10 días) que las levaduras que lo hacen en 2-3 días. Los cultivos deben mantenerse al menos 3-4 semanas antes de considerarlos negativos.

Cualquier dermatofito o moho puede ser identificado por el aspecto macroscópico de las colonias fúngicas y por el tipo de estructuras microscópicas.

Es una necesidad conseguir distinguir una dermatofitosis de otras infecciones por mohos o levaduras para una terapéutica efectiva. Pero desgraciadamente un 30 % de los exámenes directos positivos no crecerán en el cultivo. A veces es debido a una mala toma micológica.

Hay que saber hacer una buena interpretación. Si en un cultivo positivo para dermatofitos aparece unas pocas colonias de levaduras o mohos seguramente solo será significativo el dermatofito. En casos de levaduras se observa un denso crecimiento y al microscopio se observa numerosas células de levaduras y micelios. Cuando se trata de un moho no dermatofito veremos las características esporas y las hifas atípicas al microscopio.

Aun siendo más completo el cultivo, podemos iniciar tratamiento con el Examen Directo positivo.

Se considera significativo el crecimiento de un dermatofito y el crecimiento de cualquier levadura, mohos asociados con un ED positivo. El aislamiento de una levadura o un moho sin el apoyo de una microscopia no es significativo. Hay que tener en cuenta los contaminantes habituales del laboratorio. Las infecciones mixtas son raras.

El elemento clave para el diagnóstico de una onicomicosis es una correcta recogida de la muestra y un adecuado procesamiento e interpretación del ED y el cultivo. A veces puede ser necesario repetir el proceso en el caso de los dermatofitos, ya que los hongos contaminantes crecieran en exceso y enmascararan la presencia del dermatofito.

## 5.- CLÍNICA

Robert (Robert D 2002) después de numerosas e interesantes afirmaciones como las siguientes, nos propone una nueva clasificación de los tipos clínicos.

La causa fundamental de onicomicosis son los dermatofitos antropofílicos que afectan a los espacios interdigitales o plantas de los pies y posteriormente se extienden a las uñas de los dedos gordos de los pies. Se sabe que enfermos con cuadros crónicos del pie van a desarrollar una onicomicosis. La onicomicosis son mucho más frecuentes en los pies. Son los dermatofitos los que más frecuentemente se encuentran en duchas y baños de lugares de ocio, siendo prácticamente imposible erradicarlos ya que están protegidos por queratina y los desinfectantes que la penetran podrían irritar la piel de los individuos. Destacan tres especies: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y el *Epidermophyton floccosum* siendo el *T. rubrum* el más patógeno aunque se aísle con más frecuencia en los suelos el *T. mentagrophytes*. Una mayor exposición está directamente relacionada con una mayor prevalencia de onicomicosis.

Las infecciones por levaduras se dan fundamentalmente en las uñas de las manos pero no son tan frecuentes como la onicomicosis por dermatofitos. Destaca la *C. albicans* y la *C. parapsilosis*. No son patógenos primarios como los dermatofitos, su infección es secundaria a otras alteraciones ungueales.

Se calcula que la mitad de las distrofias ungueales que consultan son de origen fúngico aunque antes de iniciar el tratamiento debería de confirmarse mediante el laboratorio.

Dentro de las clasificaciones clínicas de las onicomicosis, una de las más actualizadas y que engloba todas las variaciones reconocidas es la siguiente:

1-Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL)

-con dermatofitoma

-sin dermatofitoma.

2-Onicomicosis blanca superficial (OBS)

-OBS central y distal

-OBS proximal.

3-Onicomicosis negra superficial

4-Onicomicosis subungueal proximal

Con paroniquia

Sin paroniquia.

5-Onicomicosis endonyx

6-Onicomicosis distrofica total (ODT).

ODT primaria

ODT secundaria.

Y comenta los caracteres clínicos y etiológicos de cada una de ellas:

1-ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL Y LATERAL (OSDL)

La lesión comienza generalmente en el hiponiquio, más lateralmente y el lecho ungueal se vuelve hiperqueratósico dando lugar a una onicolisis, desprendiendo la uña del lecho ungueal. Enfermedad de comienzo insidioso, progresa hasta alcanzar el pliegue proximal y el resto de la uña, produciendo o un gran engrosamiento y cambios de color o rompiéndola, aunque hay autores que creen que la rotura es más probablemente secundaria a la manipulación del enfermo.

La causa más frecuente de ODSL es la infección por *T.rubrum* y es la variedad clínica más frecuente de onicomicosis.

En algunos casos, se aprecia un área densamente blanca lineal o redondeada que se denomina Dermatofitoma. Es una masa de hongos en el espacio

entre la lamina y el lecho ungueal y que suele ser resistente a los tratamientos antifúngicos siendo necesario el tratamiento quirurgico para levantar la uña antes de iniciar el tratamiento medico. Es mas raro encontrarlo en la uñas de las manos.

Los cambios de color que suelen apreciarse en esta forma clínica son el blanco o el amarillo verdoso siendo producido por el pigmento del hongo o de la suciedad que ha entrado en el espacio subungueal.

Otros causantes de ODSL son los mohos no dermatofitos. El *Scopulariopsis brevicaulis* es un moho no dermatofito, que mas frecuentemente se aísla en las uña del pie. Aunque existen dudas sobre su papel como patogeno primario, si se sabe que es capaz de infectar la uña dañada dándole un aspecto grisáceo verdoso muchas veces difícil de diferenciar de una dermatofitosis. En el cultivo crecerá mucho mas que los dermatofitos y en cuanto a la terapeutica no responden adecuadamente a los antifúngicos siendo necesario aumentar tanto la dosis como los días de tratamiento. Es raro encontrarlo en la mano.

Tambien destaca el *Scytalidium dimidiatum*, el único capaz de afectar a los espacios interdigitales de los dedos de los pies y muy difícil de distinguir de los dermatofitos clinicamente. Se da fundamentalmente en Asia y en nuestro medio lo podemos ver entre inmigrantes o turistas que acudieron a la zona. El aspecto de la uña infectada por este moho no dermatofito es caracteristicamente negro lo que nos puede orientar clinicamente y con vistas al laboratorio para emplear los medios de cultivo adecuados ya que no lo hace de forma adecuada en los del dermatofito.

## 2-ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL (OBS)

En este caso la lesion se produce a nivel de las capas superficiales de la lamina ungueal. El *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* es el agente causal mas frecuente. Entre los mohos no dermatofitos destaca el *Fussarium oxysporum* y el *Acremonium spp* aunque es excepcional encontrarlo en esta forma clinica. La vía de infeccion suele ser la parte central o distal de la uña, aunque a veces se inicia en la superficie dorsal de la parte proximal de la uña siendo esta forma confundida con una onicomicosis subungueal proximal (OSP). Ademas frecuentemente es de color blanco, lo que complica aun mas el diagnostico superficial. Suelen responder bien a tratamiento topico.

## 3-ONICOMICOSIS NEGRA SUPERFICIAL

Es una variedad muy rara. *El T.rubrum var nigricans* produce un pigmento del tipo de la melanina que le da la tonalidad apareciendo manchas sobre la superficie ungueal. También se han descrito casos secundarios a *Scyralidium dimidiatum*.

#### 4.-ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL

Es característica de las manos. Se da generalmente en personas que por su trabajo tienen de forma constante contacto con la humedad y suele estar asociada a paroniquia. Se produce una inflamación del pliegue proximal dando lugar a una separación de la cutícula creando así una puerta de entrada. Al entrar los distintos microorganismos se produce la una respuesta inflamatoria dando lugar a una mayor separación de la cutícula y por tanto una mayor puerta de entrada formando así un círculo vicioso y dando lugar a una onicodistrofia proximal. No está claro si la inflamación del pliegue posterior de la uña es debido a los efectos del agua o a una alergia de contacto. Lo que parece estar claro es que este tipo de onicomicosis suele ser multifactorial siendo resultado de una inflamación y una posterior infección por *Candida* y bacterias, siendo el manejo terapéutico dirigido a ambos y a medidas preventivas con la humedad y el posible alérgeno. Hay autores que aconsejan las pruebas epicutáneas.

También puede presentarse sin paroniquia a través del extracto corneo de la cara ventral del pliegue proximal de la uña. Y como suele tener un aspecto blanquecino se suele confundir con OBS. El *T.rubrum* es el organismo más frecuente aunque también se ha visto otros dermatofitos, levaduras y mohos saprofitos, destacando el *Fusarium*.

La OSP se suele ver asociado a enfermedades sistémicas como trastornos vasculares periféricos (sin paroniquia) o como el sida (paroniquia) siendo en zonas endémicas un marcador.

#### 5-ONICOMICOSIS ENDONYX

Variedad rara secundaria a infección por *Trichopyton sudanense* y *Trichophyton violaceum*. La vía de infección es parecida a OSDL pero aquí el hongo entra inicialmente desde el borde distal produciendo a menudo unas manchas blancas sin signos de hiperqueratosis ni onicolisis. No se sabe el mecanismo por el que entra el hongo pero cabe destacar que los dermatofitos causales son los mismos que producen la invasión endotrix del pelo

## 6-ONICOMICOSIS DISTROFICA TOTAL

Todas las formas clinicas pueden ocasionar una distrofia total de la uña y en algunos casos la destruccion de la uña. Hay dudas si el hongo es capaz por si mismo de causar la destruccion completa o si es unido a factores secundarios como traumatismos.

## 6-ONICOMICOSIS CANDIDIASICA

### A-Paroniquia crónica con onicodistrofia secundaria

Forma comentada previamente en la que el objetivo terapéutico primario será cerrar la puerta de entrada disminuyendo la inflamación y el edema con esteroides, uso de antibioticos y antifúngicos tópicos, con la imperiosa necesidad de realizar medidas preventivas frente a la humedad sin las que la eficacia terapeutica tendrá un adecuado éxito.

### B-Onicomicosis candidiasica distal

Constituye la forma más rara y suele ir asociada a pacientes con fenómeno de Raynaud. El vasoespasmo de los vasos digitales da lugar a una onicolisis primaria por la que acceden las levaduras siendo necesario en muchas ocasiones terapia sistémica, unido al mantenimiento de las manos calientes indicado en el fenómeno de Raynaud.

### C-Candidosis mucocutanea crónica (CMC)

Es debida a un defecto hereditario o adquirido de la respuesta inmunitaria celular, muy específico de las Cándidas. La variedad recesiva es grave y suele ir asociada a síndrome pluriendocrino. En cuanto al forma dominante se asocia a un hipotiroidismo, apareciendo con queratitis en la infancia y siendo sensible a tratamientos sistémicos antilevaduras.

### D-Candida secundaria a otras distrofias ungueales.

Se observa frecuentemente asociado a enfermos con uñas distróficas, principalmente psoriasis y posiblemente jueguen un papel activo en la evolución de la enfermedad

## 6.- TERAPEÚTICA.

Lecha (Lecha M 2005) propone las pautas mas actuales y consensuadas en las diferentes formas de micosis superficiales.

## **5.- ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO.**

Siguiendo a Mario Linares (Linares M, 2004), en su “sistemas de búsqueda bibliográfica”, magnífica conferencia sobre la obtención de datos bibliográficos :en fuentes primarias: revistas científicas, libro de resúmenes, tesis doctorales...; secundarias: libros, monografías, bases de datos,..

Y con la ayuda del personal de la Hemeroteca de la Facultad de Medicina hemos llevado a cabo en buscadores, portales, bases de datos... una amplísima búsqueda bibliográfica y posteriormente y con la ayuda de los directores hemos seleccionado aquellas, que por su calidad, significado y relación con nuestro trabajo nos parecieron mas adecuadas.

## **2.- OBJETIVOS**

**2.- OBJETIVOS.**

- 1.- Diagnóstico etiológico de las micosis ungueales en el periodo de 1995-2004
- 2.- Estudio etiológico de las tiñas ungueales encontradas.
- 3.- Estudio etiológico de las candidosis ungueales encontradas
- 4.- Estudio etiológico de las onicomycosis por mohos encontradas.
- 5.- Comparar nuestros resultados con datos españoles y extranjeros.

### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **3.- MATERIAL Y METODOS:**

#### **1.- Selección de pacientes.**

La base del presente estudio la constituyen el estudio micológico de muestras recibidas en el laboratorio de la unidad de micología del Área de Dermatología de la Facultad de Medicina de Granada, en el tiempo comprendido desde 1999 a 2003

Las muestras recibidas se estudiaron según el siguiente protocolo.

#### **2.- Estudio micológico**

##### **TOMA DE MUESTRA**

La toma de muestra se realizó, previa limpieza de la zona, según la localización. Las de piel glabra, mediante raspado de la periferia de la lesión, con el borde de un portaobjeto, depositando las escamas resultantes en otro portaobjeto. En las tiñas de zonas pilosas raspamos el borde y añadimos algunos pelos obtenidos mediante pinzas de depilación. En las uñas recortamos con tijeras y raspamos la hiperqueratosis subungueal.

##### **EXAMEN DIRECTO (E.D.)**

Con parte del material de la muestra realizamos el E.D. con hidróxido de potasio (KOH) en agua destilada al 40%, con unas gotas de tinta Parker azul negra Superchrome. Se observa al microscopio óptico (x 100 y x 400), buscando filamentos de paredes paralelas, septados y ramificados.

##### **CULTIVO**

Con el resto de la muestra procedemos a efectuar cultivo en medio glucosado de Sabouraud (en tubo o placa de Petri) con cloranfenicol y actidione. En ocasiones, para el diagnóstico de especies de *Trichophyton* utilizamos medio Agar-urea, Agar-dextrosa-harina de maíz y Agar dextrosa-papa. Incubamos a 37° C durante tres semanas.

##### **IDENTIFICACIÓN.**

##### **A.- DERMATOFITOS:**

Examen macroscópico:

Sólo orientativo, se estudia la coloración, superficie, relieve, borde y velocidad de crecimiento.

Examen microscópica: (con azul de lactofenol)

Seguimos el siguiente protocolo:

1º.- SI EXISTEN MACROCONIDIAS:

- Lisas: E. Floccosum
- Espinuladas:
  - Punta fina: M. canis.
  - Punta roma: M. gypseum

2º.- EXISTEN NUMEROSAS MICROCONIDIAS:

- Siembra en Agar-urea:
  - Positivo: T. mentagrophytes.
  - Negativo: Siembra en Agar-Dextrosa-Papa:
    - Rojo: T. rubrum
    - Sin coloración: T. tonsurans.

3º.- NO EXISTEN MACRO NI MICROCONIDIAS:

- Colonias violetas: T. violaceum
- Colonias crateriformes: T. verrugosum.

B.- CANDIDAS:

- 1.- Cultivo en MGS.
- 2.- Cultivo en Auxacolor.

C.- HONGOS FILAMENTOSOS NO DERMATOFITOS (MOHOS)

**3.- Ficha**

Todos los datos clínicos y micológicos son recogidos en una ficha

**4.- Tratamiento Estadístico.**

Para realizar el estudio estadístico hemos utilizado los paquetes estadísticos SPSS y Statgraphics.

1.- En primer lugar aplicaremos Contrastes de Independencia de la Chi-cuadrado de Pearson

1a) Entre las distintas cepas (Cándidas, Dermatofitos y Mohos) y la localización (pie, mano, mixta, nc)

1b) Entre el tipo de Dermatofito y la localización

1c) Entre el tipo de Cándida y la localización

1d) Entre el tipo de Moho y la localización

1e) Grupos etiológicos y sexo

2.- En segundo lugar aplicaremos Análisis de la varianza unifactorial

2a) Estudio del efecto de las especies (Dermatofitos, Cándidas y Mohos) de cepa en el número de hongos

2b) Estudio del efecto de los tipos de localización (pie, mano, mixta) en el número de hongos

En ambos estudios realizaremos la diagnosis y validación del modelo es decir hemos estudiado si las hipótesis básicas del modelo están o no en contradicción con los datos observados. Dicha diagnosis se comprueba en los residuos que según las hipótesis deben ser variables aleatorias independientes con distribución Normal de media cero y varianza constante. Dicho estudio lo realizaremos mediante métodos gráficos y procedimientos estadísticos. Para comprobar:

1.- la hipótesis de homocedasticidad, entre las diversas pruebas para comprobar la presencia de heterocedasticidad utilizaremos como procedimientos gráficos las representaciones de los residuos frente a los valores ajustados y frente a los niveles del factor y como procedimientos analíticos algunos contrastes estadísticos como Levene, Barlett, Cochran o Hartley.

2.- la hipótesis de independencia se comprueba mediante el gráfico de los residuos frente al número de orden o de experiencia

3.- la hipótesis de normalidad se comprueba gráficamente mediante el histograma y el gráfico probabilístico normal (Q-Q plot) y analíticamente mediante los contrastes de ajuste de la Chi-cuadrado y de Kolmogorov-Smirnov

3. En tercer lugar aplicaremos Análisis de la varianza bifactorial siendo los dos factores las Cepas y la localización

## **4.-RESULTADOS**

#### 4.-RESULTADOS

En primer lugar expondremos un resumen de los mismos:

De las 608 muestras recibidas en la unidad de micología entre 1995 – 2004 se aislaron 359 cepas dando positivo 341 cultivos con los siguientes resultados: Dermatofitos 75, Mohos 151, Cándidas 133.

Respecto a la localización destaca la uña del pie con 212 casos ,124 en la mano,16 mixta y 7 casos en que se desconocía su procedencia. En cuanto al sexo, hay predominio femenino con 249 casos de cepas aisladas procedentes de mujeres respecto a 110 casos que procedían de hombres.

Dentro de los Dermatofitos (67p , 6 m ,2 mixta ) que en la mayoría de los casos procedían del pie , no hay muchas diferencias en cuanto al sexo (34 hombres vs 41 mujeres ).El hongo mas frecuente fue el *T.rubrum* aislado en 61 casos ( 57p, 3 m, 1 mixta), seguido del *T.mentagrophites* con 5 casos (4 p 1m) y por último fueron aislados tambien 1 *T.violaceum* (1p) y 1 *T.verrucosum* (1p).

En cuanto a los Mohos no dermatofitos también predominan en pie (103 p 34 m 10 mixta 4 Nc ) y hay un predominio en mujeres ( 105 mujeres vs 46 hombres ).Se aislaron los siguientes : 54 *Aspergillus* (33p 16m 4 mixta 1 Nc ), 28 *Alternaria* (18p 7m 1mixto 2Nc ), 20 *Scopulariopsis* (17p 1m 1mixta 1Nc ),16 *Penicillium* (9p 6m 1mixto), 6 *Fusarium* (5p 1m), 2 *Cladosporium* (1p 1mixta),2 dermitáceo (1p 1m),1 *Verticillius* (1p), 1 *Chaetomium* (1p) , 1 *Mucor* (1p), y 15 spp (12p 2m 1 mixto ) .Comentamos la aplicación de los criterios de M.P English sobre estos resultados.

Por ultimo las Cándidas aisladas, predominaron en manos ( 85m 40p 5mixta 3 Nc ) y en mujeres ( 103 mujeres vs 30 hombres ) aislándose 48 *Candida spp* (36m 12p ), 42 *C.albicans* (30m 8p 2mixta 2Nc ),35 *C.parapsilopsis* ( 16m 15p 3mixta 1Nc ), 7 *Rhodotula spp* (4p 3m) ,1 *C.tropicalis* (1p).

En segundo lugar expondremos pormenorizados los resultados, con el siguiente orden:

4.1.- Resultados globales.

4.2.- Cepas aisladas.

4-3.- Distribución por localización.

4-4.- Distribución por sexo.

4-5.- Relación entre grupo etiológico-localización.

4-6.- Relación entre dermatofitos-localización.

4-7.- Relación entre cándidas-localización.

4-8.- Relación entre mohos-localización.

4.9.- Relación entre grupo etilógico-sexo.

#### 4.1.- Resultados globales.

De las 608 muestras recibidas en la unidad de micología en el período de 1995 a 2004 se aislaron 359 cepas , los resultados de cultivos positivos fueron 341, lo que constituye un 56 % del total.

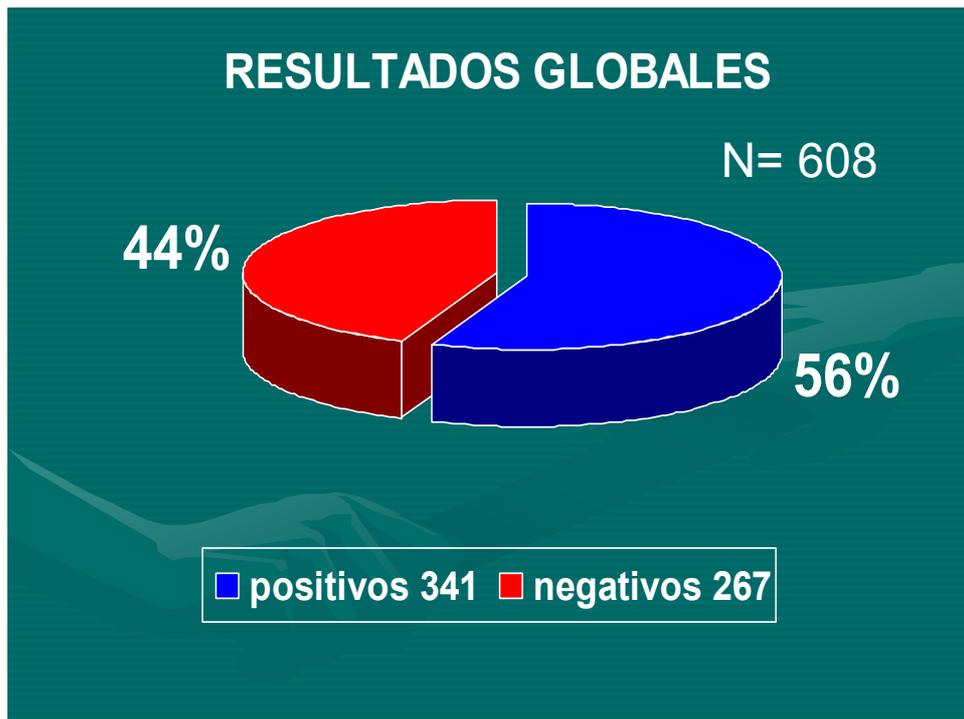


figura 1

#### 4.2.- Cepas aisladas.

De las cepas aisladas destaca que hay muy pocas diferencias entre el número de cándidas y mohos siendo los dermatofitos los menos encontrados como podemos apreciar en la siguiente figura.

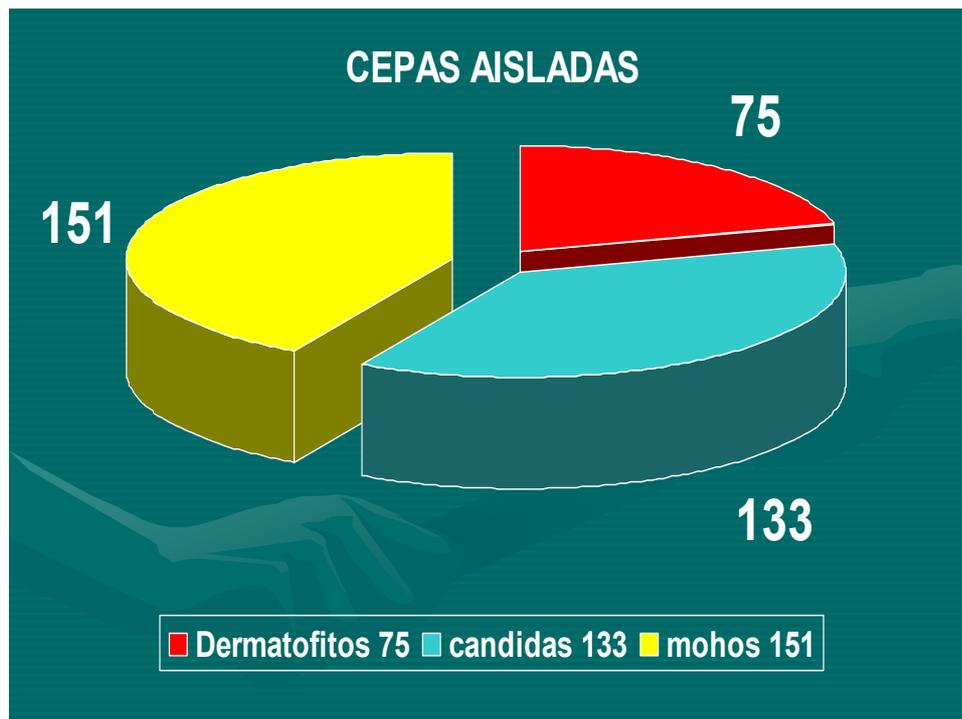


Fig 2

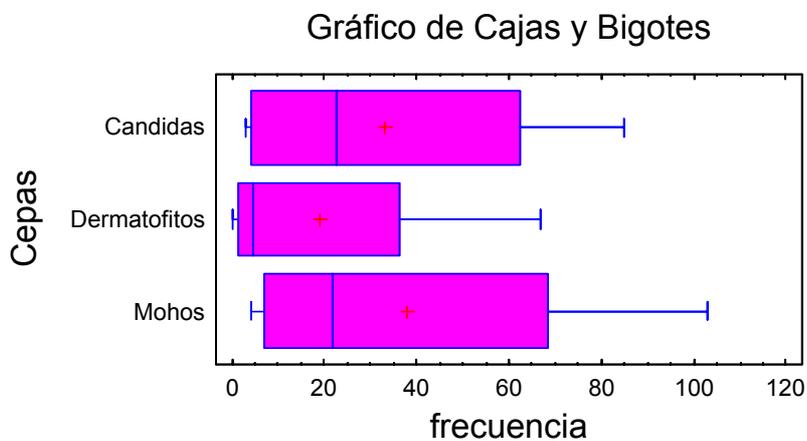


fig 3

Sesgado a la derecha, la cola la distribución es más larga por la derecha, como comprobamos al observar la posición de la mediana. No hay valores anómalos ya que cada caja tiene su correspondiente bigote. La dispersión de los datos es la misma en las Cándidas y los Mohos y hay más concentración de los datos en los Dermatofitos.

### 4.3.- Distribución por localización.

En más de la mitad de los casos, la muestras de las cepas aisladas procedía del pie con un 59 %, seguida de la mano con un 35 % , mixtas con un 4 % y por último en un 2 % en el que no se especificaba el origen de la muestra recibida.

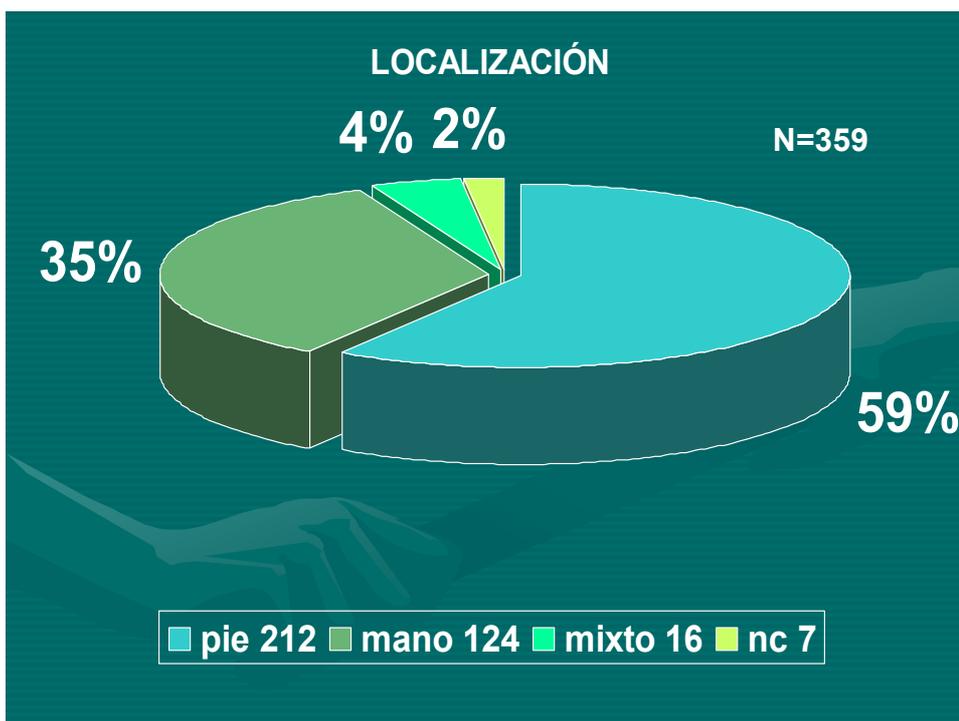


Fig 4

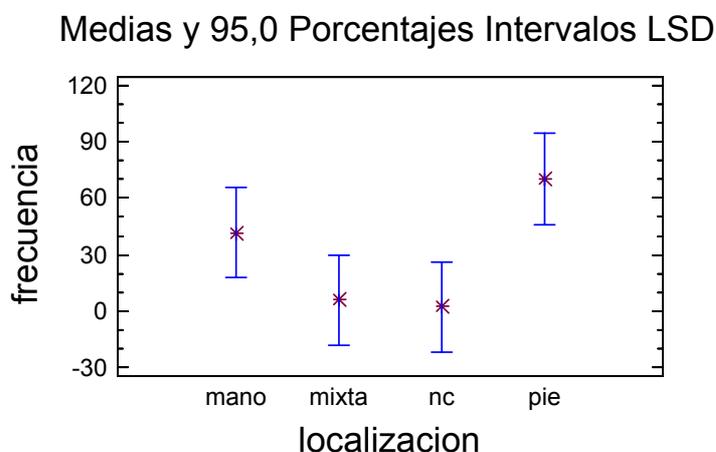


fig 5

#### 4.4.- Distribución por sexo.

Del total de las cepas aisladas de las muestras recibidas en 249 casos (69%) procedían de mujeres, obteniéndose 110 cepas (31%) procedentes de hombres.

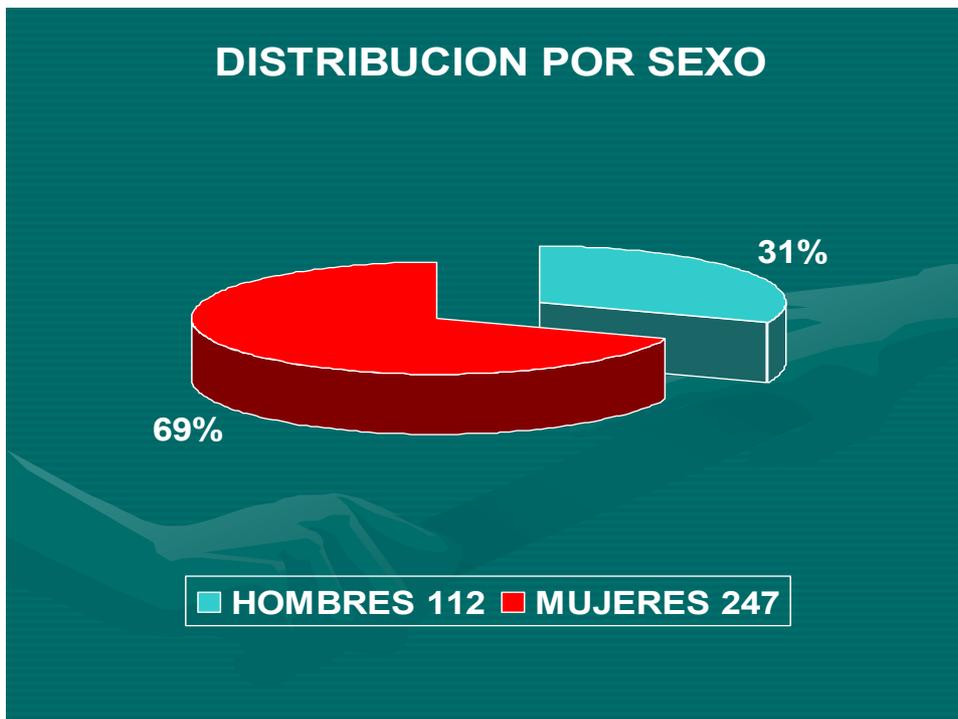


fig 6

#### 4.5 Relación entre grupo etiológico-localización.

Dentro de los Dermatofitos (67p , 6 m ,2 mixta ) que en la mayoría de los casos procedían del pie , El hongo mas frecuente fue el *T.rubrum* aislado en 61 casos ( 57p, 3 m, 1 mixta), seguido del *T.mentagrophites* con 5 casos (4 p 1m) y por último fueron aislados tambien 1 *T.violaceum* (1p) y 1 *T.verrucosum* (1p).

En cuanto a los Mohos no dermatofitos también predominan en pie (103 p 34 m 10 mixta 4 Nc ).Se aislaron los siguientes : 54 *Aspergillus* (33p 16m 4 mixta 1 Nc ), 28 *Alternaria* (18p 7m 1mixto 2Nc ), 20 *Scopulariopsis* (17p 1m 1mixta 1Nc ),16 *Penicilium* (9p 6m 1mixto), 6 *Fusarium* (5p 1m), 2 *Cladosporium* (1p 1mixta),2 dermatáceo (1p 1m),1 *Verticilius* (1p), 1 *Chaetomium* (1p) , 1 *Mucor* (1p), y 15 spp (12p 2m 1 mixto ).

Por ultimo las Cándidas aisladas, predominaron en manos ( 85m 40p 5mixta 3 Nc ) y en mujeres ( 103 mujeres vs 30 hombres ) aislándose 48 *Candida spp* (36m 12p ), 42 *C.albicans* (30m 8p 2mixta 2Nc ),35 *C.parapsilopsis* ( 16m 15p 3mixta 1Nc ), 7 *Rhodotula spp* (4p 3m) ,1 *C.tropicalis* (1p).

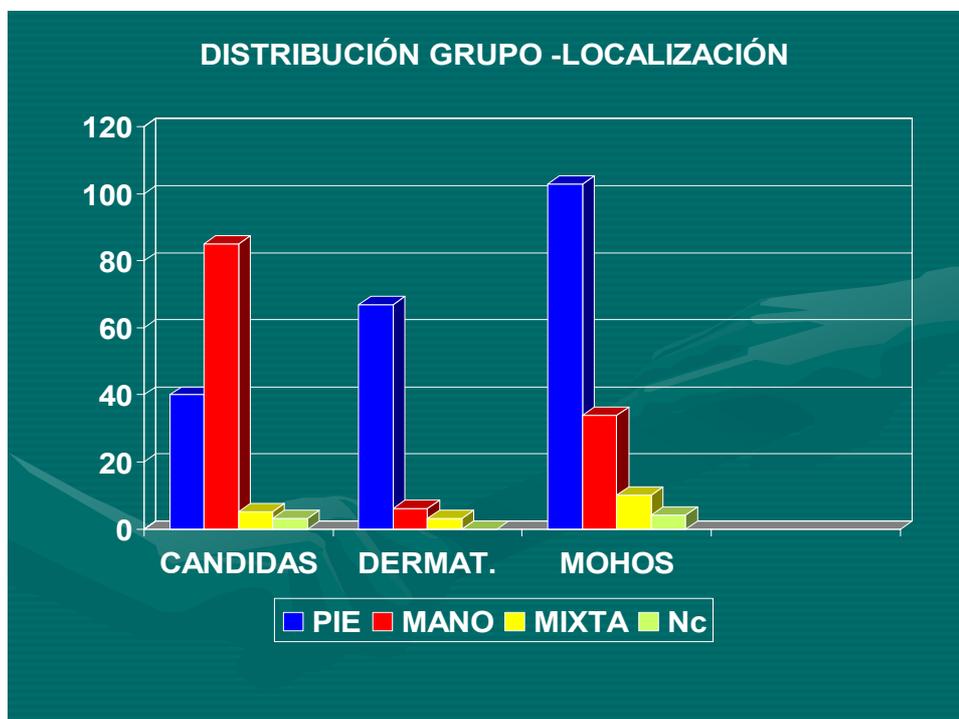


fig 7

## CONTRASTES DE INDEPENDENCIA

### LOCALIZACIÓN

#### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * Cepas	369	100,0%	0	,0%	369	100,0%

FIG 8

#### Tabla de contingencia localizacion \* Cepas

			Cepas			Total
			Candidas	Dermatofitos	Mohos	
localizacion	pie	Recuento	40	76	103	219
		% de localizacion	18,3%	34,7%	47,0%	100,0%
		% de Cepas	30,1%	89,4%	68,2%	59,3%
		% del total	10,8%	20,6%	27,9%	59,3%
	mano	Recuento	85	6	34	125
		% de localizacion	68,0%	4,8%	27,2%	100,0%
		% de Cepas	63,9%	7,1%	22,5%	33,9%
		% del total	23,0%	1,6%	9,2%	33,9%
	mixta	Recuento	5	3	10	18
		% de localizacion	27,8%	16,7%	55,6%	100,0%
		% de Cepas	3,8%	3,5%	6,6%	4,9%
		% del total	1,4%	,8%	2,7%	4,9%
nc	Recuento	3	0	4	7	
	% de localizacion	42,9%	,0%	57,1%	100,0%	
	% de Cepas	2,3%	,0%	2,6%	1,9%	
	% del total	,8%	,0%	1,1%	1,9%	
Total	Recuento	133	85	151	369	
	% de localizacion	36,0%	23,0%	40,9%	100,0%	
	% de Cepas	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	36,0%	23,0%	40,9%	100,0%	

Fig 9

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	<b>97,111(a)</b>	6	<b>,000</b>
Razón de verosimilitud	103,178	6	,000
Asociación lineal por lineal	16,779	1	,000
N de casos válidos	369		

Fig10

Si realizamos el contraste de independencia al 5%, como  $\chi_{\text{exp}}^2 = 97,111 > \chi_{0.05;6}^2 = 12.6$  se concluye que se rechaza la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, no hay independencia entre las distintas cepas (Cándidas, Dermatofitos y Mohos) y la localización (pie, mano, mixta , nc)

Comprobamos que debe rechazarse la hipótesis de independencia ya que el valor del nivel mínimo de significación o nivel crítico P es menor que 0.0001 es decir, las distintas cepas (Cándidas, Dermatofitos y Mohos) y la localización (pie, mano, mixta , nc) no son independientes.

No hay independencia entre el grupo etiológico y la localización, el contraste es estadísticamente significativo.

#### 4.6 Relación entre los dermatofitos-localización.

Dentro de los Dermatofitos (67p , 6 m ,2 mixta ) que en la mayoría de los casos procedían del pie , El hongo mas frecuente fue el *T.rubrum* aislado en 61 casos ( 57p, 3 m, 1 mixta), seguido del *T.mentagrophites* con 5 casos (4 p 1m) y por último fueron aislados tambien 1 *T.violaceum* (1p) y 1 *T.verrucosum* (1p).

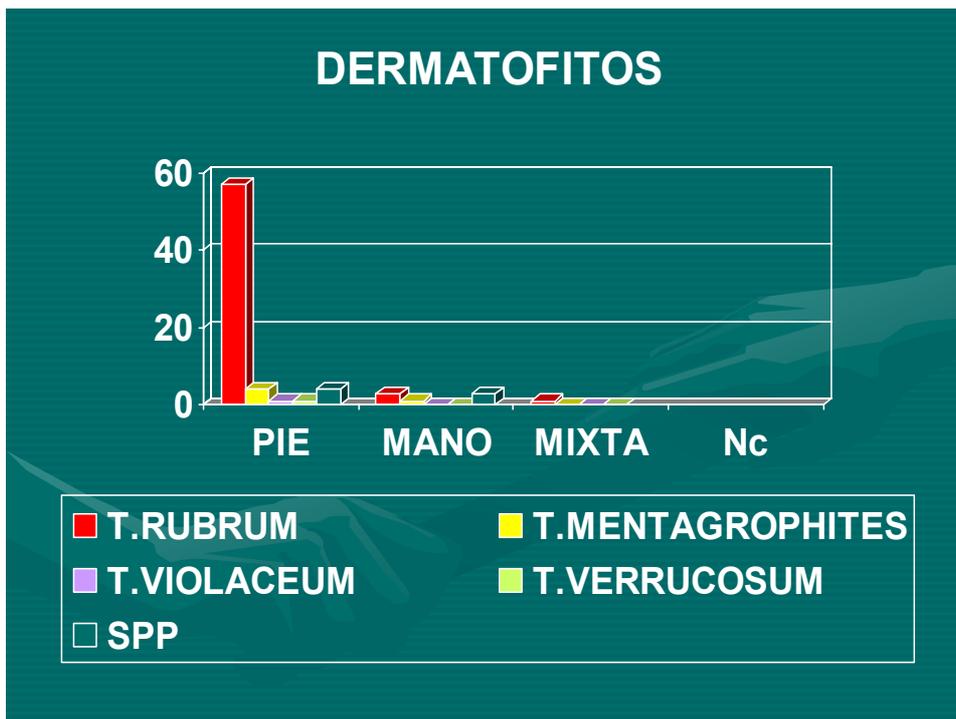


fig 11

## Dermatofitos

#### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * Dermat	75	100,0%	0	,0%	75	100,0%

Fig 12

Tabla de contingencia localizacion \* Dermatofito

Tabla de contingencia localizacion \* Dermat

			Dermat					Total
			rubrum	menta	viola	verrus	spp	
localizacion	pie	Recuento	57	4	1	1	4	67
		% de localizacion	85,1%	6,0%	1,5%	1,5%	6,0%	100,0%
		% de Dermat	93,4%	80,0%	100,0%	100,0%	57,1%	89,3%
		% del total	76,0%	5,3%	1,3%	1,3%	5,3%	89,3%
	mano	Recuento	3	1	0	0	3	7
		% de localizacion	42,9%	14,3%	,0%	,0%	42,9%	100,0%
		% de Dermat	4,9%	20,0%	,0%	,0%	42,9%	9,3%
		% del total	4,0%	1,3%	,0%	,0%	4,0%	9,3%
	mixta	Recuento	1	0	0	0	0	1
		% de localizacion	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de Dermat	1,6%	,0%	,0%	,0%	,0%	1,3%
		% del total	1,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	1,3%
Total	Recuento	61	5	1	1	7	75	
	% de localizacion	81,3%	6,7%	1,3%	1,3%	9,3%	100,0%	
	% de Dermat	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	81,3%	6,7%	1,3%	1,3%	9,3%	100,0%	

Fig 13

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,730(a)	8	,164
Razón de verosimilitud	8,360	8	,399
Asociación lineal por lineal	4,798	1	,028
N de casos válidos	75		

Fig 14

Si realizamos el contraste de independencia al 5%, como  $\chi^2_{\text{exp}} = 11,730 < \chi^2_{0,05;8} = 15,5$  se concluye que no se puede rechazar la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, hay independencia entre los Dermatofitos y la localización (pie, mano, mixta, nc).

Comprobamos que debe no debe rechazarse la hipótesis de independencia ya que el valor del nivel mínimo de significación o nivel crítico P es 0.164 es decir, los Dermatofitos y la localización (pie, mano, mixta, nc) son independientes.

Hemos realizado un estudio para comprobar si había relación entre el tipo de Dermatofito y la localización, el resultado ha sido no se puede rechazar la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, hay independencia entre los Dermatofitos y la localización (pie, mano, mixta, nc). En dicho estudio hemos incluido todos los tipos de dermatofitos pero el número de *T. violaceum* y *T. verrucosum* es excesivamente pequeños, sólo hay uno de cada que está situado en el pie, por lo que hemos vuelto a realizar el contraste de independencia prescindiendo de dichas especies :

## Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * Dermat	73	100,0%	0	,0%	73	100,0%

Fig 15

Tabla de contingencia localizacion \* Dermat

## Recuento

		Dermat			Total
		rubrum	menta	spp	
localizacion	pie	57	4	4	65
	mano	3	1	3	7
	mixta	1	0	0	1
Total		61	5	7	73

Fig 16

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,208(a)	4	,024
Razón de verosimilitud	7,902	4	,095
Asociación lineal por lineal	5,689	1	,017
N de casos válidos	73		

Fig 17

El valor del P-valor es de 0.024 deducimos que podemos rechazar la hipótesis de independencia entre la especie de Dermatofito y la localización.

**4.7.- Relación entre Cándidas-localización.**

Las Cándidas aisladas, predominaron en manos ( 85m 40p 5mixta 3 Nc ) aislándose 48 *Candida spp* (36m 12p ), 42 *C.albicans* (30m 8p 2mixta 2Nc) ,35 *C.parapsilopsis* ( 16m 15p 3mixta 1Nc ), 7 *Rhodotula spp* (4p 3m) ,1 *C.tropicalis* (1p).

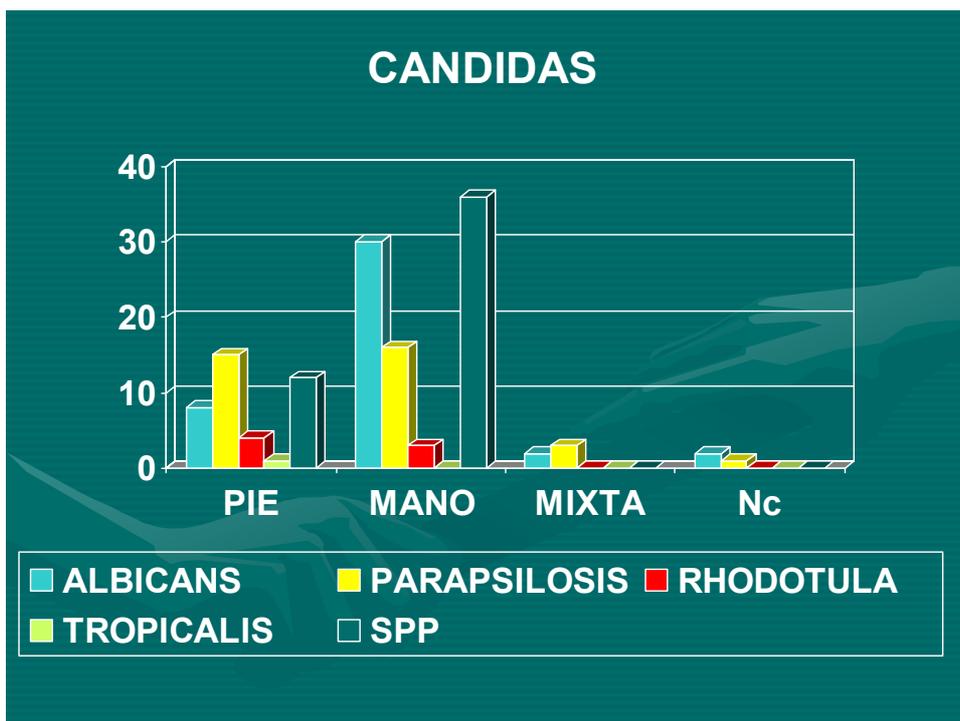


fig 18

**Candidas**

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * Candidas	133	100,0%	0	,0%	133	100,0%

Fig 19

**Tabla de contingencia Candidas \* localizacion**

Recuento		localizacion				Total
		pie	mano	mixta	nc	
Candidas	albican	8	30	2	2	42
	parapsil	15	16	3	1	35
	rhodotu	4	3	0	0	7
	tropical	1	0	0	0	1
	spp	12	36	0	0	48
Total		40	85	5	3	133

fig 20

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	<b>18,437(a)</b>	12	<b>,103</b>
Razón de verosimilitud	20,846	12	,053
Asociación lineal por lineal	1,657	1	,198
N de casos válidos	133		

Fig 21

Si realizamos el contraste de independencia al 5%, como  $\chi_{exp}^2 = 18,437 < \chi_{0.05;12}^2 = 21$  se concluye que no se puede rechazar la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, hay independencia entre las Cándidas y la localización (pie, mano, mixta , nc).

Comprobamos que debe no debe rechazarse la hipótesis de independencia ya que el valor del nivel mínimo de significación o nivel crítico P es 0.103es decir, las Cándidas y la localización (pie, mano, mixta , nc) son independientes

Hemos realizado un estudio para comprobar si había relación entre el tipo de Cándida y la localización, el resultado ha sido no se puede rechazar la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, hay independencia entre las Cándidas y la localización (pie, mano, mixta , nc). En dicho estudio hemos incluido todos los tipos de Cándida pero el número de Tropicalis es excesivamente pequeños, sólo hay uno que está situado en el pie, por lo que hemos vuelto a realizar el contraste de independencia prescindiendo de dicha especie .

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * Candidas	129	100,0%	0	,0%	129	100,0%

Fig 22

Tabla de contingencia localizacion \* Candidas

Recuento

		Candidas				Total
		albican	parapsil	rhodotu	spp	
localizacion	pie	8	15	4	12	39
	mano	30	16	3	36	85
	mixta	2	3	0	0	5
Total		40	34	7	48	129

Fig 23

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,576(a)	6	<b>,035</b>
Razón de verosimilitud	14,952	6	,021
Asociación lineal por lineal	,214	1	,643
N de casos válidos	129		

Fig 24 : a 6 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,27.

En este caso el nivel mínimo de significación es 0.035 por lo que se puede rechazar la hipótesis de independencia, el resultado es significativo.

En ambos estudios, Dermatitosis y Cándidas hemos prescindido de los n/c (no sabemos de donde procede la muestra respecto a la localización) debido a que en ambos casos el número es muy pequeño o nulo.

**4.8.- Relación entre mohos-localización.**

En cuanto a los Mohos no dermatofitos también predominan en pie (103 p 34 m 10 mixta 4 Nc ) .Se aislaron los siguientes : 54 *Aspergillus* (33p 16m 4 mixta 1 Nc ), 28 *Alternaria* (18p 7m 1mixto 2Nc ), 20 *Scopulariopsis* (17p 1m 1mixta 1Nc ),16 *Penicillium* (9p 6m 1mixto), 6 *Fusarium* (5p 1m), 2 *Cladosporium* (1p 1mixta),2 dermatáceo (1p 1m),1 *Verticillius* (1p), 1 *Chaetomium* (1p) , 1 *Mucor* (1p), y 15 spp (12p 2m 1 mixto ) .

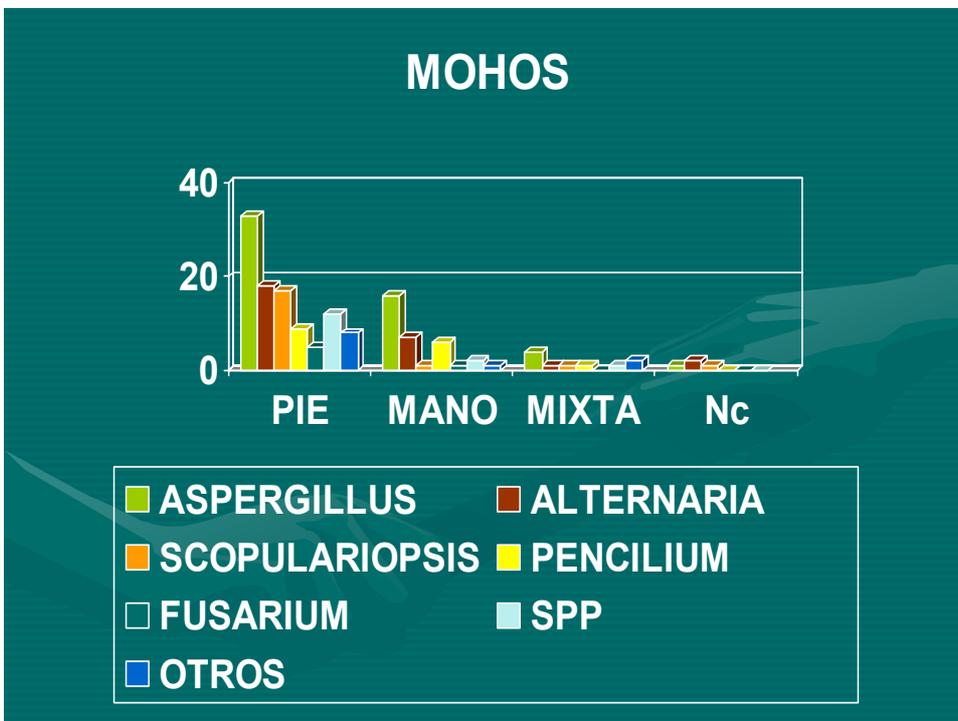


fig 25

**Mohos**

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Válidos		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
localizacion * mohos	150	100,0%	0	,0%	150	100,0%

Fig 26

Tabla de contingencia localizacion \* mohos

Recuento		mohos							Total
		aspergil	alternas	scopula	penicilum	fusarum	spp	otros	
localizacion	pie	33	18	17	9	5	12	8	102
	mano	16	7	1	6	1	2	1	34
	mixta	4	1	1	1	0	1	2	10
	nc	1	2	1	0	0	0	0	4
Total		54	28	20	16	6	15	11	150

fig 27

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,314(a)	18	,571
Razón de verosimilitud	17,880	18	,464
Asociación lineal por lineal	1,079	1	,299
N de casos válidos	150		

Fig 28

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	<b>16,314(a)</b>	18	<b>,571</b>
Razón de verosimilitud	17,880	18	,464
Asociación lineal por lineal	1,079	1	,299
N de casos válidos	150		

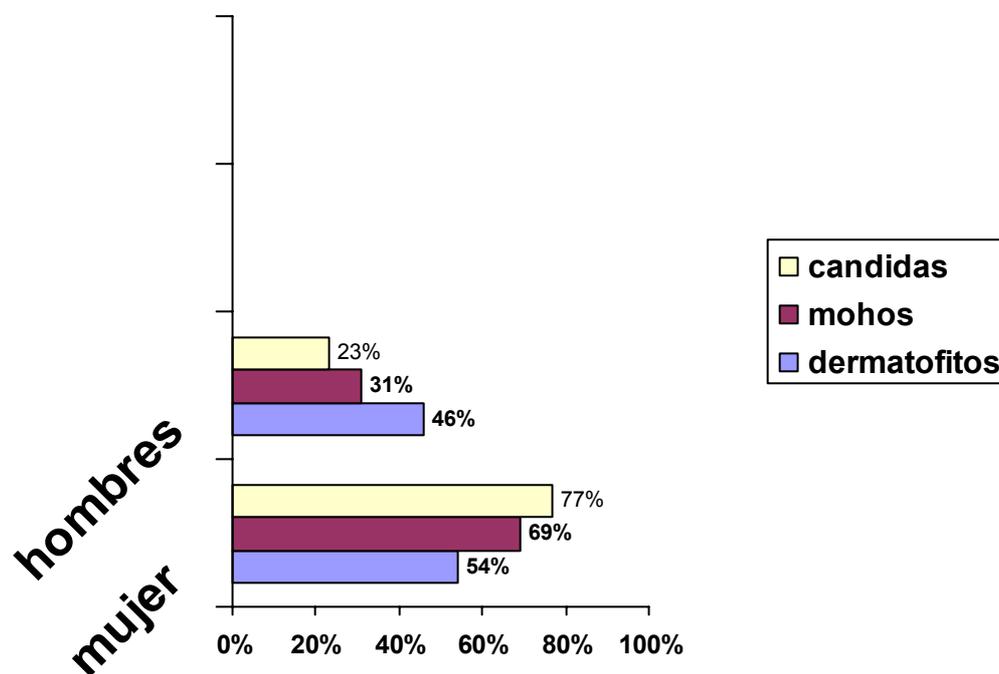
Fig 29

Si realizamos el contraste de independencia al 5%, como  $\chi_{\text{exp}}^2 = 16,314 < \chi_{0.05;18}^2 = 28.9$  se concluye que no se puede rechazar la hipótesis de independencia; en otras palabras, concluimos que, a un nivel de significación del 5%, hay independencia entre los Mohos y la localización (pie, mano, mixta, nc).

Comprobamos que debe no debe rechazarse la hipótesis de independencia ya que el valor del nivel mínimo de significación o nivel crítico P es 0.571 es decir, los Mohos y la localización (pie, mano, mixta, nc) son independientes.

#### 4.9.- Relación entre grupo etiológico-sexo.

En cuanto al sexo, hay predominio femenino con 249 casos de cepas aisladas procedentes de mujeres respecto a 110 casos que procedían de hombres. En cuanto a los Dermatofitos no hay muchas diferencias en cuanto al sexo (34 hombres vs 41 mujeres ). Referente a a los Mohos no dermatofitos hay un predominio en mujeres ( 105 mujeres vs 46 hombres ) al igual que en las Cándidas aisladas, en mujeres ( 103 mujeres vs 30 hombres ).



## CONTRASTE DE INDEPENDENCIA ENTRE GRUPOS ETIOLÓGICOS Y SEXO

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cepas * Sexo	359	100,0%	0	,0%	359	100,0%

Fig 30

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,711(a)	2	<b>,003</b>
Razón de verosimilitud	11,452	2	,003
Asociación lineal por lineal	1,822	1	,177
N de casos válidos	359		

Fig 31 :a 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,98.

El P-valor nos indica que podemos rechazar la hipótesis de independencia por lo que deducimos que hay relación estadísticamente significativa entre los grupos etiológicos y el sexo.

## **5.- DISCUSIÓN**

## 5.- DISCUSIÓN

Comentamos nuestros resultados con los datos internacionales y las escasas publicaciones españolas sobre el tema.

La búsqueda bibliográfica se ha basado en bibliotecas, en la red, revistas especializadas e incluso hemos tenido que recurrir a actas de congresos ante la poca información específica que hemos encontrado. Son escasos los trabajos dedicados exclusivamente a micosis ungueales a nivel nacional. Lo más frecuente es observarlos incluidos en publicaciones sobre tiñas de forma general. Si nos referimos a trabajos publicados que incluyan datos de cultivos de los tres tipos de hongos, son escasísimos. A nivel internacional si hemos encontrado más trabajos específicos de micosis ungueales además de cómo a nivel nacional, incluidos de forma general, en dermatofitosis .

Mazón y col (Mazón 1997) aislaron 312 cepas de dermatofitos en un periodo de 5 años siendo la *T.unguim* la tercera forma clínica con 44 casos con los siguientes resultados: 37(84.09%) *T.rubrum*, 5(11.36%) *T.mentagrophytes*, 1(2.27%) *E.floccosum*, 1(2.27%) *T.rubrum* + *T.mentagrophytes*.

Amalia del Palacio (Del Palacio 1999) et al realiza una revisión de las dermatofitosis en la década comprendida entre Enero de 1988 y Diciembre de 1997 , comparando los resultados con el decenio anterior. De las 18465 muestras recibidas con sospecha de dermatofitosis se cultivaron 3241(17.5%) dermatofitos. *T.rubrum* (34.5%), *M.canis* (28.8%), *E.floccosum* (14.5%) y *T.mentagrophytes* (13.51%).La tinea unguim (16.69%) fue la tercera forma clínica después de la tinea corporis (30.79%) y la tinea cruris (19.7%).En cuanto a las características etiológicas de la tinea unguim, destaca el *T.rubrum* 480(88.72%) casos aislados, *T.mentagrophytes* 38 (7.2%), *T.mentagrophytes* var *intedigiale* 4 (0.73%) , *E.floccosum* 5( 0.92%), *M.canis* 5 (0.92%), *T.violaceum* 4 (0.73%), *T.tonsurans* 3 (0.55%), *T.verrucosum* 1 (0.18%) y *M.gypseum* 1 (0.18%).

Mediante un estudio retrospectivo observacional presentan la incidencia de dermatofitosis aislados en la isla de Lanzarote (Enric 2002) entre 1995 y 1999.De los 76 dermatofitos aislados, 11 casos (14.47%) de cultivos positivos para dermatofitos en uñas de los cuales el mas frecuente fue el *T.rubrum* con 8 casos (72.73%) y 3 (27.27%)*T.mentagrophytes*.

Padilla (Padilla 2002 ) encuentra 4 casos de tinea unguium de los cuales aísla 2 *T.rubrum*, 1 *E.floccosum* y 1 *T.violaceum* en un estudio de dermatofitosis en Jaen .

En Valladolid Bordel (Bordel 2002) Aíslan 9 dermatofitos en uña siendo el *T.mentagrophytes* 56% el mas frecuente seguido del *T.rubrum*.

Conde-Taboada (Conde-Taboada 2003 ) et al encuentra de 1577 cultivos micologicos 249 para dermatofitos entre enero 2000 y diciembre de 2002 .De las muestras obtenidas,las de las uñas se encontraban en 2º lugar con 63(25.3%) después de la escamas de la piel. 57(90.47%) *T.rubrum*, 3(4.76%)*T.mentagrophytes* y 3(4.76%) otros (*M.gypseum* y *E.floccosum*).

En cuanto a trabajos específicos de micosis ungueales que además recojan datos de cultivos de las 3 especies como hemos comentado en la introducción , son realmente escasos.

Pereiro (Pereiro M.M1993) aísla entre 1985 y 1992 418 cepas de las cuales destacan las cándidas con 75.5 % , dermatofitos 12.2% y mohos 12.4% .

Jiménez (Jiménez 1994 ) estudia a 100 pacientes con sospecha de onicomicosis entre 1990 y 1993 que acudieron a la consulta de dermatología del hospital provincial de Almeria. De los 100 cultivos realizados ,49 fueron positivos:37( 76%) levaduras, 8(16%) mohos, 4(8%) dermatofitos. Dice que existe una igual proporción mano-pie.

Crespo et al encuentra en Málaga en 91 cultivos positivos con los siguientes resultados: 92.3% levaduras, 12.4% hongos no filamentosos, no aislando dermatofitos. (Crespo 1994 )

Durante un período de 2 años realiza un examen micológico a 283 pacientes con sospecha de onicomicosis en Córdoba presentando 93 cultivos positivos . La mayoría de los casos en manos fue por levaduras y por hongos filamentosos en pies al igual que en nuestro trabajo.

Pereiro Jr (Pereiro 2002 ) presenta 286 cultivos positivos con un predominio de 213 (74.4%) de dermatofitos , 44 mohos(15.3%) , 39 (13.6%) levaduras.

A nivel internacional si encontramos más estudios epidemiológicos y etiológicos exclusivos de micosis ungueales . Seguramente el que estudió una población mas grande fue el estudio Achilles ( Haneke 1999) con 1395 cultivos positivos de los cuales hubo un predominio de dermatofitos 1060(75.9%) ,169 mohos (12.1%) 166 levaduras (11.9%) .

Previamente Heikkila (Heikkila 1995) estudia la tinea ungueales en Finlandia con 104 cultivos positivos de los cuales dermatofitos 91(87.5%) mohos 13 (12.5%) no haciendo referencia a las candidas. Otro estudio que solo abarca dermatofitos es el realizado por Kemna (Kemna 1996) en USA que encuentra :370 cultivos positivos ,303(81.8%) dermatofitos , 41 (11.8%) mohos , 26 (7%) levaduras. O el de Gupta (Gupta 1999) en Ontario ( Canadá ) con 145 cultivos positivos ,133 (91.7%) dermatofitos,6(4.1%) mohos y 6 (4.1%) levaduras .

Kam (Kam 1997) en Taiwán aísla un total de 165 Cultivos positivos :152(92.1%)dermatofitos, 5(3%) mohos,8(4.8%) candidas.

En Grecia Rigopoulos (Rigopoulos 1998) y colaboradores recogen 307 cultivos positivos ,126 (41%) dermatofitos , 20(6.5%) mohos y 161(52%) levaduras .

Garg (2004) en la India :La población de estudio comprende 90 pacientes con onicomicosis .Las muestras ungueales fueron recogidas para examen microscopico y cultivo.Los resultados la razon hombre mujer fue de 3:1 y la edad media fue de 29.40~ 13.69 años .Las uñas de los manos estaban afectads en el 60 %de los casos .Las uñas de los pies en 26.67 % y ambas en el 13.24 %.Los Dermatofitos fueron el patogeno mas comúnmente aislado,encontrandose en 24 pacientes (26.36 %) (T.Rubrum 23.6 % ,T.Verrucosum 2.22 % E.Floccosum 1.11 %),seguido de C.Albicans que se encontro en 22 pacientes (24.27 %).En 29 pacientes fueron aislados 36 mohos no dermatofitos (39.58 % ).De estos 29 casos 6 se asociaron con T.Rubrum que fue considerado el patogeno primario

Ching-Chi Chi ( Ching-Chi Chi 2005) encuentra 375 cultivos positivos para onicomicosis entre Enero del 2002 a Diciembre 2003 con los siguientes resultados: 227 (60.5%) dermatofitos,118 (31.5%) cándidas y 5 (30%) mohos. Dentro de los dermatofitos destaca Trichophyton spp 105,T.rubrum 77, T.violaceum 21, T.mentagrophytes 10,T.tonsurans 5.Cándidas :cándida spp 91,C.albicans 26, C.parapsilosis 1.Mohos:Fusarium solani 13, Aspergillus Níger 7,F.oxysporum 4, A.versicolor 3,La distribución por localización:250 procedían del pie,32 mano, 93 mixta. Al igual que en nuestro trabajo los dermatofitos destacan en pie 174(69.6%), cándidas en mano 21(65.6%) y en casos mixtos no hay diferencias significativas entre dermatofitos 43(46.2%) y candidas 42(45.2%).

<b>AUTORES ESPAÑOLES</b>					
AUTOR	AÑO	CEPAS	DERMARTOFITOS	CANDIDAS	MOHOS
PEREIRO	1993	418	12.2%	75.5%	12.4%
JIMENEZ	1994	49	8%	76%	16%
PEREIRO	2002	286	74.4%	13.6%	15.3%
NUESTRO	2006	341	20.89%	37.04%	42.06%
<b>TRABAJOS QUE INCLUYEN LOS TRES TIPOS ETIOLÓGICOS</b>					

<b>AUTORES EXTRANJEROS</b>						
AUTOR	AÑO	PAIS	CEPAS	DERAMTOFITOS	CANDIDAS	MOHOS
KEMNA	1996	USA	370	81.8%	7%	11.8%
RIGOPOULOS	1998	GRECIA	307	41%	52%	6.5%
HANEQUE	1999	EUROPA	1395	75.9%	11.9%	12.1%
GUPTA	1999	CANADA	145	91.7%	4.1%	4.1%
CHUNG-CHI	2005	TAIWAN	375	60.5%	31.5%	3%
NUESTRO	2006	ESPAÑA	341	20.89%	37.04%	42.06%
<b>TRABAJOS QUE INCLUYEN LOS TRES TIPOS ETIOLÓGICOS</b>						

## **6.- CONCLUSIONES.**

## 6.- CONCLUSIONES.

1.- De las 608 muestras recibidas en la unidad de micología entre 1995 – 2004 se aislaron 359 cepas dando positivo 341 cultivos con los siguientes resultados: Dermatofitos 75, Mohos 151, Cándidas 133.

2.- Respecto a la localización destaca la uña del pie con 212 casos ,124 en la mano, 16 mixta y 7 casos en que se desconocía su procedencia

3.- En cuanto al sexo, hay predominio femenino con 249 casos de cepas aisladas procedentes de mujeres respecto a 110 casos que procedían de hombres.

4.- Dentro de los Dermatofitos (67 pies , 6 manos ,2 mixta ) que en la mayoría de los casos procedían del pie, no hay muchas diferencias en cuanto al sexo (34 hombres vs 41 mujeres ). El hongo mas frecuente fue el *T.rubrum* aislado en 61 casos ( 57 pies, 3 manos, 1 mixta), seguido del *T.mentagrophites* con 5 casos (4 pies 1 mano) y por último fueron aislados tambien 1 *T.violaceum* (1 pie) y 1 *T.verrucosum* (1 pie).

5.- Por ultimo las Cándidas aisladas, predominaron en manos (85manos 40pies 5mixta 3 Nc) y en mujeres (103 mujeres vs 30 hombres) aislándose 48 *Candida spp* (36 manos 12 pies), 42 *C.albicans* (30 manos 8 pies 2mixta 2Nc) ,35 *C.parapsilopsis* (16 manos 15 pies 3 mixta 1Nc), 7 *Rhodotula spp* (4 pies 3 manos) ,1 *C.tropicalis* (1 pies).

6.- En cuanto a los Mohos no dermatofitos también predominan en pie (103 pies 34 manos 10 mixta 4 Nc ) y hay un predominio en mujeres ( 105 mujeres vs 46 hombres ). Se aislaron los siguientes: 54 *Aspergillus* (33 pies 16 manos 4 mixta 1 Nc ), 28 *Alternaria* (18 pies 7manos 1mixto 2Nc ), 20 *Scopulariopsis* (17 pies 1 manos 1mixta 1Nc ),16 *Penicilium* (9 pies 6 manos 1mixto), 6 *Fusarium* (5 pies 1 mano), 2 *Cladosporium* (1 pie 1mixta),2 dermatáceo (1 pie 1 mano),1 *Verticilius* (1 pie), 1 *Chaetomium* (1 pie) , 1 *Mucor* (1 pie), y 15 spp (12 pies 2 manos 1 mixto )

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

## 7.- BIBLIOGRAFIA

- ACHTEN G y WANET-ROUARD J: Onychomycoses in the laboratory. *Mykosen* 1978; supp 1:125-127.
- ACHTEN G, WANET-ROUARD J, WIAME L Y VAN HOOFF F: Les onychomycoses à moisissures. *Dermatologica* 1979; 159 (suppl.1):128-140.
- Ajello L, Cheng SL.: A new geophilic Trichophyton. *Mycologia* 1967; 59: 255-263.
- Ajello L, Cheng SL.: The perfect state of Trichophyton mentagrophytes. *Sabouraudia* 1967; 5: 230-234.
- Ajello L.: A taxonomic review of the Dermatophytes and related species. *Sabouraudia* 1968; 147-159.
- Ajello L.: Taxonomy of the Dermatophytes: A review of their imperfect and perfect states. *Recent advances in Medical and Veterinary Mycology*. Ed. Kazuo Iwata. University Press. Tokyo 1975 : 289-297.
- Ajello L.: The ascigerous state of *Microsporum cookei*. *Sabouraudia* 1961; 1: 173-177.
- Alexopoulos CJ, Mins ChW.: *Introducción a la Micología*. Ed. Omega, S.A. Barcelona, 1985.
- Alomar C, Bassas S, Casas M, et al. Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2 % cream in comparison with miconazole 2 % cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneim-Forsch* 1992; 42: 767-773.
- Alou L, Maestre JR, Moreno R. Consumo de antifúngicos de uso tópico en España. *Rev Esp Quimioterap* 2001; 14(4): 340-344.
- ANDRE T Y ACHTEN G; Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:481-490.
- ARMIJO,M.;CARAPETO,F.;CRESPO,A.;CRESPO,V;DELGADO,V. y PEREIRO,M.: *Dermatosis por hongos*. EMISA, Madrid,1989.

- ARREAZA F y URRESTARAZU MI: Estudio de la flora micótica y bacteriana en pacientes con lesiones de las uñas. *Med Cutan Iber Lat Amer* 1988; 16: 285-290.
- ARRESE JE, GREIMERS R Y PIERARD GE: Las onicomycosis. De la técnica de KOH a la biología molecular. *Med Cut ILA* 1994; 22: 37-42.
- Bada JL. Tratamiento farmacológico de las micosis. En Torres JM eds. *Micosis que afectan piel y mucosas*. Barcelona. Doyma, 1989: 137-163.
- Badillet G, De Viebre C, Guého E, 1987. *Champignons contaminantes des cultures. Champignons opportunistes*. Varia Ed. Paris. 2 Tomos
- Balfour JA, Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacological properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drugs* 1992; 43: 259-284.
- Bang H.: Sur une Trichophyte cutánee á grande cercles, causée par un dermatophyte nouveau, (*Túchophyton purpureum*, Bang). *Annales Dermatol Syph* 1910; 1:225-238.
- Baran R, Dawber RPR. *Diseases of the nails and their management*, 2<sup>ª</sup> Ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994:345-497.
- Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. *Onicomycosis, aproximación actual al diagnóstico y tratamiento*. Londres Martín Dunitz eds, 2000.
- Baran R. Pincer and trumpet nails. *Arch Dermatol* 1974;110:639-640.
- BARAN R: Les onycholyses. *Ann Dermatol Venerol* 1986; 113:159-170.
- BARAN R: Treatment of severe onychomycosis with ketoconazole. A new oral antifungal drug. XVI Congressus Internationalis Dermatologiae, Tokio, 1982, p: 298.
- BAUDRAAZ-ROSSELET F, RAKOSI T, WILI PB, y KENZELMANN R: Treatment of onychomycosis with terbinafine. *Br J Dermatol*, 1992; 126 (suppl.39):40-46.
- Berbee ML, Taylor JW, 1993: Dating the evolutionary radiations of the true fungi. *Can J Bot*; 71: 1114-27
- BERESTON ES, Y KEIL H: Onychomycosis due to *Aspergillus flavus*. *Arch Derm Syph* 1941; 44: 420-425.

- BLASCHKE-HELLMESSEN R: Zur Pilzflora Kranlhaft veränderter Nágel im Bezirk Deesden und deren Empfindlichkeit gegenüber Pimaricin. Mykosen 1968; 11: 491-502.
- Böhme H.: Arthroderma gertieri sp. non., die perfekte form von Trichophyton vanbreuseghemii Rioux, Jarry et Juminer. Mykosen 1967; 10:247-252.
- Bordel Gómez, M.T.; Mariscal Polo A.; Torrero Antón Mv; Viranda Romero A. y Vega Gutierrez J. Contribución al estudio epidemiologico de las dermatofitosis en el área de Valladolid. Actas Dermosifiliogr 2002;93(8):495-499
- Bordel M<sup>a</sup>T, de Mariscal A, Torrero M<sup>a</sup>J, et al. Contribución al estudio epidemiológico de las dermatofitosis en el área este de Valladolid. Actas Dermosifiliogr 2002; 93 (8): 495-9.
- Bose B. A technique for excision of nail fold for ingrowing toenail. Surg Gyn Obstet 1971;132:511-512
- Bossche Van den, Marichal H, Gorrens P, et al. Mode of action studies. Ann NY Acad Sci 1988; 144: 191-207.
- Brennan B, Layden J. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents. J Am Acad Dermatol 1997; 36(2): S3-S8.
- BRUMPT E: Precis de Parasitologie. Masson et cie. Paris, 1949.
- Camacho F, de Dulanto F. Cirugía dermatológica. Grupo Aula Médica S.A., 1995:469-480.
- CAMPBELL CK Y MULDER JL: Skin and nail infection by Scytalidium hyalinum sp. nov. Sabouraudia 1977; 15: 161-166.
- Carrillo AJ, Torres J. In vitre antifungal activity of sertaconazole, econazole and bifonazole against Candida sp. J Antimicrob Chemother 1995; 36: 713-716.
- Carrillo AJ. Antifúngicos tópicos en micosis superficiales. Actualidad dermatológica 1997 :361-373.
- Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. Rev Esp Quimioterp 1999; 12 (3): 181-2.
- Castellani A.: Observations on a new species of Epidermophyton found in tinea cruris. British J Dermatol 1910; 22:147-151.

- CESCHIN-ROCHES CG, HANEL H, PROUJA-BOUGARET SM, ET AL: Ciclopirox nail lacquer 8%: In vivo penetration into and through nails and in vitro effect on pig skin. *Skin Pharmacol* 1991; 4:89-94.
- Chalmers AJ, Marshall A.: The sistemic position of the genus *Trichophyton* Malmsten 1845. *J Trop Med Hyg* 1914; 17:289-291.
- Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. A Color Atlas and texbook of the histopatology of Mycotic diseases. Ed. Wolfe Medical Publ Ltd. London 1980.
- Ching-Chi Chi, Shu-Hui Wang, Ming-Chih Chou. The Causative pathogens of onychomycosis in souther Taiwan. *Mycoses* 2005. 48: 413-420.
- Clayton YM, 1992. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychmycosis and dermatomycosis. *Clin Exp Dermatol*, 17 (suppl 1): 37-40
- Conde Taboada A , Garcia-Doval I , Pulian M.V ,Formoso D, Pereiro Jr,M , Cruces M .Estudio de las dermatofitosis en el área del complejo hospitalario de Pontevedra (2000-2002) y comparacion con el período Enero 1991-Mayo 1993. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94(9):603-606
- Corliss JO, 1994: An interim utilitarian (“user-friendly”) hierarchical classification and characterization of the *Protozoa*. *Acta Protozool*; 33: 1-51
- Cox F, Stiller R, South D, et al. Oral ketoconazole for dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 455-462.
- Crawford F, Hart R, Bell-Syers S, et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cocharne review. The Cocharne Library 2004; Issue 3(CD001434): 1-107.
- CRESPO ERCHIGA V: Protocolo diagnóstico de contaminantes. En "Micología para dermatólogos"Ed. Janssen,Madrid, 1994,pp:49-70.
- Crespo Erchiga,V.: Dermatomicosis. Diagnóstico de Laboratorio. I.M.& C. ed., Madrid, 1995.
- Crespo V, 2002. Onicomicosis por levaduras y mohos filamentosos. En: Peyri J Ed: Onicomicosis. Aula Medica. Madrid. Pp:55-80
- Crespo V, Casañas C, Ojeda A et al. Examen direct versus culture. Etude sur 1115 cas de dermatomycoses. *J Mycol Med* 1999; 9: 154-7

- Crespo V, De Luis B, Delgado V, Crespo A, Vera A. Espectro etiológico de las onicomycosis en nuestro medio. II Congreso Nacional de Micología. Santiago de Compostela, 4-7 julio de 1994. Comunicación oral nº 7 (resumen).
- Crespo V, Delgado V, 2002. *Malassezia* species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis. 15: 133-42
- Crespo V, Delgado V, 2006. *Malassezia* yeasts and pityriasis versicolor. Curr Opin Infect Dis. 19:139-147
- Crespo V, Delgado V, Martínez S. 2006. Micología dermatológica. MRA Eds. Barcelona
- Crespo V, Guého E, 2005. Superficial diseases caused by *Malassezia* species. En: Merz W.G, Hay R.J (Eds) Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology & Microbial Infections. X Ed. Pp: 202-216.
- Crespo V, Ojeda A et al. Evaluation of a modified PAS stain procedure for direct mycological examination. Mikologia Lekarska 1996; 3 (3): 159-162
- Crespo V, Ojeda A, Vera A *et al*, 1999. Mycology of pityriasis versicolor. J Mycol Med, 9: 143-8
- Crespo V, Ojeda A, Vera A *et al*, 2000. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. Br J Dermatol; 143: 799-803
- Crespo V, Ojeda A, Vera A et al. Aislamiento e identificación de *Malassezia* spp. En pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y piel sana. Rev Iberoam Micol 1999; 16: S16-21
- Crespo V, Ojeda A, Vera A *et al*. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. Br J Dermatol 2000; 143: 799-803
- Crespo V, Unamuno P, Ojeda A *et al*, 2001. Onychomycose à *Onychocola canadensis*. Proceedings del Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. Paris
- Crespo V, Vera A, Ojeda A et al, 1999: Epidemiología de las tiñas en España. Piel; 1: 175-85
- Currah RS.: Taxonomy of the Onygenales: Arthrodermataceae, Gymnoascaceae, Myxotrichaceae and Onygenaceae. Mycotaxon 1985; 24:1-216.

- DANIEL CR: Nail micronizer. *Cutis* 1985; 36: 118.
- DANIEL III CR.: The Diagnosis of Nail Fungal Infection. *Editorial Arch Dermatol* 1991;127:1566-1567.
- DAVIES RR: Mycological test and onychomycosis. *J.Clin. Path* 1968; 21: 729-730.
- Dawson Christine O, Gentles JC.: The perfect states of *Keratinomyces ajelloi* Vanbreuseghem, *Trichophyton terrestre* Durie & Frey and *Microsporum nanum* Fuentes. *Sabouraudia* 1961; 1:49-57.
- De DONCKER P, et al: Short and intermittent therapy with itraconazole produces persistent high levels in the nail and is effective in onychomycosis. Poster nº 69. Reunión anual A.A.D. San Francisco,EEUU, 1992.
- Del Palacio A, Cuetara M.S, Valle A, Gonzalez A, Almodarin I, Ramos Castillo M.J, Moran Vasallo A, Pereiro Miguén M. Cambios epidemiológicos observados en un decenio en las dermatofitosis del hospital universitario "12 de Octubre " de Madrid .Nuevas especies emergentes. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 101-106
- Del Palacio A, Pazos C, Cuetara S *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001 ;19: 439-442
- DEL PALACIO-HERNANZ A Y GARCIA-BRAVO M: Onicomycosis. En "Micología médica". Torres-rodríguez JM. Ed. Masson, Barcelona, 1993.
- DELACRETAZ J, GRIGORIU D Y GRIGORIU A: *Alternaria tenuis* en patología cutánea. *Annls Derm Syph*, 1970; 97: 15-20.
- DELGADO FLORENCIO V: Micología cutánea. En Libro del año de Dermatología. Ed. Saned sa.,Madrid, 1994.pp:75-88.
- DELGADO FLORENCIO V: Protocolo de identificación de dermatofitos. En "Micología para dermatólogos". Ed. Janssen, Madrid,1994, pp:27-41.
- Delgado Florencio, V.: Estrategia en el diagnóstico y tratamiento de las micosis superficiales.Grupo Aula Médica S.A., Madrid, 1994.
- Delgado Florencio, V.: Micología Cutánea. En Dermatología 1994/1996, Drug Farma,S.L. 1996.

- Delgado Florencio, V.; Serrano Falcón C.; Delgado Ceballos, F.J., Cirugía de la uña. En: Perfiles quirúrgicos en dermatología. Serrano Ortega S Mayo. Ed. Madrid 2006
- Delgado Florencio,V.: Micosis ungueales. Monografía Dermatológica. 1995; 4: 251-255.
- Delgado Florencio,V.: Tratamiento actual de las micosis superficiales. Monografías Dermatológicas. 1995; 8: 411-411.
- Delgado V , Abad J. Investigación clinico-micologica de las tiñas en Granada (1981-1984). Actas dermo-sif;1986 ;77,9 (547-549)
- Delgado V Abad J Cambios en la epidemiologia de las tiñas .Aspectos particulares en Andalucía. Rev Iberoam Micol 1999; 16: s3-s6
- DELGADO V, ABAD ROMERO-BALMAS J, ARMIJO MORENO M Y DULANTO F: Scopulariopsis brevicaulis como agente de onicomycosis. Actas Deermo-Sif. 1976; 9-10:693-700.
- Delgado V, Crespo V. Micosis cutáneas. Medicine 2002; 8(89): 4805-4815.
- DORN M, KIENITZ T, RYCKMANNNS F: Onychomycosis: Experience with non-traumatic nail avulsion. Hautartz, 1980; 31: 30-34.
- DUHARD E: Actitud ante una leuconiquia. Dermatología práctica 1995; 17:1-2.
- Edgar B, Smith MD. Topical antifungal agents. Dermatologic Clinics 1984; 2(1): 109-113.
- Efendy I.; Lecha M.; Feuilhade de Chauvin M.; Di Chiachio N. and Baran R. Epidemiology an clinical classifiacion of onychomycosis. JEADV (2005)19 (Suppl.1),8-12
- Elewski B, Greer D, 1991. *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hialinum*. Review and update. Arch Dermatol, 127: 1.041-44
- ELGART,M.L. y WARREN, N.G.: The superficial and subcutaneous Mycoses. En: Dermatology. MOSCHELLLA,S.L. y HURLEY,H.J.. W.B. Saunders Co., Phyladelphia, 1992.

- Embley TM, Hirt RP, Williams DM, 1994: Biodiversity at the molecular level: the domains, kingdoms and phyla of life. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)*; 345: 21-33
- Emmons CW.: Dermatophytes. Natural grouping based on the form of the spores and accessory organs. *Arch Dermatol Syph* 1934; 30: 337-362.
- ENGLISH MP y ATKINSON R: Onychomycosis in elderly chiropody patients. *Br J Derm* 1974; 91: 67-72.
- ENGLISH MP: Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976; 94:697-701.
- Enric P, Fusté R, Copado R, Noguera J, Ramis P. Estudio de las dermatofitosis en Lanzarote. 1995-1999. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19 165-168
- EVANS, E.G.V. y RICHARDSON, M.D.: *Medical mycology. A practical approach.* Press Ltd. Oxford. England, 1989.
- Faergeman J.; Correia O.; Nowicki R.; Ro B-I. Genetic predisposition-understanding underlying mecanismos of onychomycosis. *JEADV* (2005)19 (Suppl.1),17-19
- FARBER E, y SOUTH DA: Urea ointment in the nonsurgical avulsion of nail dystrophies. *Cutis*, 1978; 22: 689-693.
- Fernández Pugnaire MA, Serrano Ortega S. Lesiones cutáneas inducidas por el calzado. *Piel* 1994;9:127-131.
- Fernández Pugnaire MA, Serrano Ortega S. Patología inducida por el calzado. *Monograf Dermatol* 1996;9:336-342.
- Fernández-Torres B, Inza I, Guarro J. In Vitro Activities of the New Antifungal Drug Eberconazole and Three Other Topical Agents against 200 Strains of Dermatophytes. *J Clin Microbiology* 2003; 41 (11): 5209-5211.
- Feuilhade de Chauvin M. New diagnostic techniques *JEADV* (2005)19 (Suppl.1),20-24.
- FEVILHADE de CHAUVIN M: Onicomycosis. *Dermatología práctica* 1994; 9:1-2.
- Fonseca E, y cols. Eficacia del eberconazol crema al 1% frente a clotrimazol al 1% en pacientes con micosis cutáneas. *Piel* 2004; en prensa.
- Font E, Freixes J, Julve J. Perfil del nuevo antimicótico tópico eberconazol. *Rev Iberoam Micol* 1995; 12: 16-7.

- FRAKI J, et al: Fluconazole in the treatment of onychomycosis: An open non comparative multicenter study with oral 150 mg fluconazole once weekly. Poster nº 14. Dermatology 2000, Vienna, 1993.
- Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 187-217.
- Galimberti R, Belli L, Gatti JC. An open, multi-centre assessment of the effectiveness of bifonazole in the treatment of Pityriasis versicolor. Pharmacotherapeutica 1985; 4:109-112.
- García J, Dronda MA, Merlos M, Forn J, Torres JM, Zapatero MI, Basi M. In vitro and in vivo studies with flutrimazole: A new imidazole derivative with antifungal activity. Arzneim Forsch Drug Res 1992; 42: 836-840.
- Garg A, Venkatesh V, Singh M, Pathak K, Kaushal G, Agrawal S. Onychomycosis in central India: a clinicoetiologic correlation. International Journal of Derma 2004, 43: 498-502.
- Garzón R, Carballo M, del Valle E, Cipitelli L. La importancia de la preparación del paciente en el examen micológico de laboratorio. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 307-308.
- GENTLES JC Y EVANS EGV: Infection of feet and nails with *Hendersonula toruloidea*. Sabouraudia 1970; 8:72-75.
- Georg Lucifla K, Ajeflo L, Friedman Lorraine, Brinkman Sherry A.: A new species of *Microsporum* pathogenic to man and animals. Sabouraudia 1962; 1:189-196.
- Ginarte M, Paredes C. Empleo de antiinfecciosos en patología cutánea. Tratamiento sistémico y tópico. Contraindicaciones. Criterios de respuesta. Efectos secundarios. Medicine 2002; 8(88): 4.768-4.773.
- Glyn E; Evans V. y Ellis D.H. Diagnóstico de laboratorio. En: Onicomicosis. Peyrí J. Aula Médica Ed. Madrid. 2002
- González C, Lecha V, Herrero C. Terapéutica antifúngica en dermatología. Piel 1995; 10: 157-163.
- GOODFIELD MJD, ANDREW L, y EVANS EGU: Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. Br Med J, 1992; 304:1151-1154.

- Goslen JB, Kobayashi GS. Enfermedades micóticas con compromiso cutáneo. En: Fitzpatrick TB, editor. Dermatología en medicina general. Ed. Panamericana 1998.
- GOSLEN,J.B. y KOBAYASHI,G.S.: Enfermadades micóticas con compromiso cutáneo. En : Dermatologia en Medicina General. FITZPATRICK,T.B. . Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1988.
- GRANT SM y CLISSOLD SP: Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 1990; 39:877-916.
- Griffin DM.: The re-discovery of *Gymnoascus gypseum*, the perfect state of *Microsporum gypseum*, and a note on *Trichophyton terrestre*. *Trans Brit Mycol Soc* 1960; 43: 637-642.
- GRIGORIU D y GRIGORIU A: Les onychomycoses. *Revue méd.Suisse romande* 1975; 95: 839-849.
- GRIGORIU, D.; DELACRETAZ, J. y BORRELLI, D.: *Traité de Mycologie Médicale*. 2<sup>a</sup> Ed. Payot Lausanne Ed.,Suisse, 1986.
- Guého E, de Hoog GS, Smith MT, 1992. Neotypification of the genus *Trichosporon*. *Antonie van Leeuwenhoek*. 61: 285-8
- Guého E, Improvisi L *et al.*, 1994. *Trichosporon* on humans: A practical account. *Mycoses*, 37: 3-10
- Guého E, Midgley G, Guillot J, 1996. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek*, 69: 337-55
- Guillot J, Gueho E et al. 1996. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. *J Mycol Med*, 6: 103-10
- Guillot J. Chermette R, Guého E, 1994. Prévalence du genre *Malassezia* chez les mammifères. *J Mycol Med*; 4: 72-9
- Guoy M. Li W.H, 1989: Molecular phylogeny of the kingdoms *Animalia*, *Plantae* and *Fungi*. *Mol Biol Evol*; 6: 109-22

- Gupta AK, Horgan-Bell CB, Summerbell RC, 1998. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis*: ten case reports and a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 39: 410-17
- Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycoses in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada-a multicenter survey of 2001 patients. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 938-944.
- Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003; 21(3): 481-9.
- GUPTA AK, SAUDER DN, SHEAR NH: Antifungal agents: An overview. Part II. J Am Acad Dermatol, 1994; 30: 911-933.
- GUPTA AK, SAUDER DN, SHEAR NH: Antifungal agents: An overview.Part I. J Am Acad Dermatol, 1994; 30: 677-698.
- Gupta AK. Systemic antifungal agents. En: Wolverton SE, ed. Comprehensive dermatologic drug therapy. Philadelphia. WB Saunders company; 2001. p: 55-84.
- Haneke E, 1991. Fungal infections of the nail: nail disease. Semin Dermatol, 10: 41-51
- Haneke E, Roseeuw D: The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features .Int J Dermatol 1999, 38(suppl 2):7-12
- Hart R, Bell-Syer S, Crawford F, et al. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. BMJ 1999; 319: 79-82.
- Hasegawa A, Usui K.: *Nannizzia otae* sp, nov., The perfect state of *Microsporum canis* Bodin. Jap J Med Mycol 1975; 16:148-518.
- Hawksworth D.L, 1998: Kingdom Fungi: fungal phylogeny and systematics. En: Ajello L, Hay R.J. Eds. Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9<sup>a</sup> Ed. Arnold. UK. 43-55
- Hawksworth DL, et al, 1995: Ainsworth & Bisby's Dictionary of the Fungi. 8<sup>a</sup> Ed CAB International. Wallingford.
- Hay R. Literatura review. JEADV (2005) 19 (Suppl.1),1-7

- Hay RJ, 2002. *Scytalidium* infections. *Curr Opin Infect Dis*, 15(2): 99-100
- HAY RJ, BARAN R y HANEKE E: Fungal (onychomycosis) and Other Infections Involving the Nail Apparatus. En "Diseases of the Nails and their Management. Baran R y Drawber RPR. 2ª ed. Blackwell sp, Oxford, 1994. pp97-122.
- HAY RJ, CLAYTON YM, MOORE MK y MIDGLEY G: An evaluation of itraconazole in the management of onychomycosis. *Br J Dermatol*, 1988; 119:359-366.
- HAY RJ, CLAYTON YM, MOORE MK: A comparison of tioconazole 28% nail solution versus base as an adjunct to oral griseofulvin in patients with onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:175-177.
- HAY RJ, CLAYTON YM: The treatment of patients with chronic mucocutaneous with ketoconazole. *Clin Exp Dermatol*, 1982; 7:155-158.
- HAY RJ, MACKIE RM, CLAYTON YM: Tioconazole 28% nail solution: An open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10:152-157.
- HAY RJ, ROBERT D, DOHERTY VR, ET AL: The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. *Clin Exp Dermatol* 1988; 17:164-167.
- Hay RJ. Antifungal drugs in dermatology. *Semin Dermatol* 1990; 4: 309-17.
- HAY,R.J.; ROBERTS,S.O.B. y MACKENZIE, D.W.R.: Mycology. En: *Textbook of Dermatology. ROOK-WILKINSON-EBLING. 5ª Ed. Blackwell ed., Oxford, 1993.*
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Econazole: A review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 1978; 16: 177-201.
- Heikkila H., Stubb S: The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol* 1995; 133: 699-703.
- Higuchi K.: Eine durch *Myxotrichum kunze* (Gymnoascaceae) verursachte *Trichophytia maculosquamosa*. I. Mitteilung: Klinische una mykologische Befunde. *Jpn J Dermatol Urol* 1943; 54:22-30.
- Higuchi K.: Eine durch *Myxotrichum kunze* (Gymnoascaceae) verursachte *Trichophytia maculo-squamosa*. II. Mitteilung: Impfversuche des gesuchten Pilzes auf Menschen una Tiere. *Jpn J Dermatol Urol* 1943; 54:31-37.

- Hoog CS, Guarro J.: Atlas of Clinical Fungí. Ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, 1995.
- HURIER C, BIGUET J, ANDRIEU S Y AGACHE P: Onychomycoses à Scopulariopsis brevicaulis. Bull Soc Fr Dermatol Syphil 1963; 70: 474-482.
- JESSNER M: Über eine neue form von Nagelmykosen (leukonychia trichophytica). Arch Derm Syph (Berlin) 1922; 141:1-8.
- Jiménez Aguirre, D.; Martínez Lirola, M. ; Pimentel Asensio, J. García de Aguila, J.J. y Gallardo Díaz M. Estudio de las onicomycosis en área del poniente almeriense. Actas Dermo-sif.; 1994, 85,(6): 407-410
- Johnson BA, Nunley JR. Treatment of seborrheic dermatitis. Am Fam Physician 2000; 61(9): 2703-10, 2713-4.
- JONES, H.E.: Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. J. Am. Acad. Dermatol.;1993,28:S12-S18.
- Kam KM Au WF, Wong PY, Cheung MM: Onychomycosis in Hong Kong. Int J Dermatol 1997; 36:751-761.
- Kane J, Summerbell R, Sigler L et al 1997: Laboratory Handbook of Dermatophytes. Star Publ. Belmont
- Kemna ME ,Elewski BE, :A U.S. epidemiologic survey of superficial fungal diseases.J Am Acad Dermatol 1996;35:539-442.
- Koneman W.E, Roberts G.D. 1985. Practical Laboratory Mycology. 3<sup>rd</sup> Ed. Williams & Wilkins. Baltimore
- KORTING HCh y SCHAFFER-KORTING M: Is tinea unguium still widely incurable ?. Arch. Dermatol. 1992; 128:243-248.
- KUOKKANEN K, y ALAVA, S: Fluconazole in the treatment of onychomycosis caused by dermatophytes. J Dermatol Treat, 1992; 3:115-117.
- Lecha M.; Efendi I.; Feuilhade de Chauvin M., Di Chiachio, N.; Baran R. Treatment options- development of consensus guidelines. JAEADV (2005) 19(Suppl.1),25-33.
- Leris E. Perfil de un Nuevo antimicótico tópico. Flutrimazol. Rev Iberoamer Micol 1995; 12 : 116-117.

- LIAUTAUD B, GROSSHANS E y BASSET M: Les onychomycoses à champignons saprophytes. Press méd 1971; 79: 1163-1166.
- Linares Barrios M. Sistemas de búsqueda bibliográficas. Ponencia. Reunión anual de la sección andaluza de la AEDV. Córdoba 5 y 6 marzo 2004.
- LIU HN, LEE DD, Y WONG CK: KONCPA: A new method for diagnosing Tinea unguium. Dermatology 1993; 187:166-168.
- Il. Langeron M, Milochevitch S.: Morphologie des dermatophytes sur milieux naturels et a base de polysaccharides. Essai de classification. Ann Parasit 1930; 8:460-519.
- Llovo J et al, 2002. Onychomycosis due to *Onychocola canadensis*: report of the first two Spanish cases. Med Mycol, 40: 209-12
- Lozano R, García MT, Márquez M. Sertaconazol, aspectos farmacológicos y experiencia clínica de un nuevo antimicótico. Act dermatol 1991; 615-621.
- Madrenys-Brunet N, Torres JM, Urrea A, 1996. Estudio epidemiológico de las micosis ungueales en Barcelona. Rev Iberoam Micol, 13:14-17
- MAESTRE VERA JR y ALMAGRO SANCHEZ M: Onicomycosis por hongos no dermatofitos. Piel 1991; 6:479-488.
- Margulis L, Schwartz KV. : Cinco Reinos. Guía ilustrada de los phyla de la vida en la tierra. Ed. Labor.S.A. Barcelona. 1985.
- Martínez JA, Losa JE, Mensa J. Infecciones fúngicas en la asistencia primaria. Med Integral 1997; 29(1): 36-54.
- Matruchot L, Dassonville C.: Sur une forme de reproduction d'ordre élevé chez les Tnchophyton. Bull Soc Fr Mycol Méd 1900; 16: 201-308.
- Matsumoto T Ajeflo L.: Current taxonomic concepts pertaining to the dermatophytes and related fungi. Inter J Dermatol 1987; 26: 491-499.
- Mazon A, Salvo S, Vives R, Valcayo A, Sabalza M.A Estudio etiologico y epidemiologico de las dermatofitosis en Navarra (España) Rev Iberoam Mico 1997; 14: 65-68
- McALEER R: Fungal Infections of the nails in Western Australia. Mycopathol 1981; 73:115-220.

- Mercantini R, Marsella R, Moretto D, 1996. Onychomycosis in Rome, Italy. *Mycopathologia*, 136(1): 25-32
- MIDGLEY G, MOORE MK, COOK JC Y PHAN QG: Mycology of nail disorders. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S68-S74.
- Monk, J.P. y Brogden, R.N.: Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycosis. *Drugs*. 1991,42:659-672.
- Moore MK, 1995. Infecciones producidas por *Scytalidium spp.* *Monogr Dermatol*, 8: 276-283
- Moore MK, del Palacio A, López-Gómez S, 1984. *Scytalidium hialinum* infection diagnosed in Spain. *J Med Vet Mycol*, 22:243-5
- MUÑOZ ROMERO F, TERCEDOR J, RAMON P y DELGADO V: Onicomadesis en el péñfigo vulgar. *Piel* 1992; 5: 90-91.
- Nannizzi A.: Recherche sull'origine saprofitica dei funghi delle tigne: Il *Gymnoascus gypseum* sp. n. forma ascofora del *Sabouraudites (Achorion) gypseum* (Bodin) Ota et Langeron. *Atti R Accad Fisiocrit Siena X*. 1927; 2:89-97.
- NEGRONI P: Una nueva mucedinaceae parasita del hombre. *Rev Soc Argent Biol* 1930; 6:653-663.
- Nelson PE, Tousson TA, Marasas WFO, 1983: *Fusarium* species. An illustrated manual for identification. The Pennsylvania State University Press
- Odds FC, 1988: *Candida* and candidoses. Bailliere Tiddall, Londres
- ODOM, R.: Pathophysiology of dermatophyte infections. *J. Am. Acad. Dermatol.*,1993,28: S2-S7.
- Ojeda, A, Crespo V, Vera A *et al*, 1999. Utility of a chromogenic culture médium in *Candida* onychomycosis diagnosis. Proceedings VIII Congress of the EADV. Amsterdam
- Orr GF, Kuehn HH.: The genus *Cyrenomyces* Eidam. *Mycopathol Mycol Appl* 1963; 21: 321-333.
- Padhye AA, Carmichael JW.: The genus *Arthroderma* Berkeley. *Can J Bot* 1971; 49: 1525-1540.

- Padilla A, Sanpedro A. Sanpedro P y Delgado V. Estudio clínico y epidemiológico de las dermatofitosis en una zona básica de salud, de Jaen (España) Rev Iberoam Micol 2002; 19: 36-39
- Palacín C, Ortiz JA. Sertaconazol. Rev Iberoam Micol 1995; 12: 84-85.
- Pereira-Miguens M.: Un nuevo dermatofito de origen tropical: *Trichophyton fluviomuniense* sp. nov. Sabouraudia 1968; 6:312-317.
- Pereiro Ferreirós M.M<sup>a</sup>, Rodríguez Gerpe M<sup>a</sup>.V, Pereiro M Jr, Toribio J.Flora fúngica aislada en uñas de 1985 a 1992. XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Granada, 27-29 de mayo de 1993. Comunicación libre (resumen).
- Pereiro Ferreiros MM et al, 1993. Flora fúngica aislada en uñas de 1985 a 1992. Proceedings XXII Congreso Nacional de Dermatología. Granada.
- Pereiro M. Jr. y Toribio, J. Epidemiología de las onicomicosis. En: Onicomicosis. Peyrí J. Aula Médica Ed. Madrid. 2002.
- Pereiro Miguens,M.: Taxonomía de los dermatofitos. En II Reunión del Grupo Español de Micología Cutánea. Ed. Drug Farma, S.L. Madrid, 1997
- Pereiro-Miguens M, Mercedes Pereiro, M. Pereiro Jr.: La taxonomía de los hongos patógenos. Rev Iberoam Micol 1990; 7:47-51.
- Pereiro-Miguens M, Mercedes Pereiro, Pereiro M Jr.: Algunas consideraciones sobre la taxonomía del *Trichophyton rubrum*. Boletín Academia Galega de Ciencias 1989; 8: 59-64.
- Pereiro-Miguens M, Pereiro E, Pereiro M Jr et al, 1996. Incidencia de los dermatofitos en España desde 1926 a 1994. Actas Dermosifiliogr. 87: 77-84
- Phillips RM, Rosen T. Topical antifungal agents. En: Wolverton SE. Comprehensive dermatologic drug therapy. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001: 497-523.
- Piqué E.; Fusté R.; Copado R.; Noguera J. y Ramis P. Estudio de las dermatofitosis en Lanzarote (1995-99) Rev Iberoam Micol 2002;19: 165-168
- Polak A. Oxiconazole, a new imidazole derivative. Arzneim-Forsch 1982; 32: 17-24.

- Pontón J. Diagnóstico microbiológico de las micosis. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 25-29
- Pore RC, Tsao GC, Piunkett DA. : A new species of *Arthroderma* established according to biological species concepts. Mycologia 1965; 57: 969-973.
- Qadripur SA. Antimycotic therapy 2. Antimycotic chemotherapeutic agents: imidazole derivatives, tolclate, haloprogin, ciclopiroxolamin. Fortschr Med 1983; 101(9): 355-63.
- Ramirez C, 1982. Manual and Atlas of the *Penicillia*. Elsevier Biomedical Press
- Raper KB, Fennell DI, 1977. The genus *Aspergillus*. RE Krieger Publ. Malabar. Fda.
- Rebell G, Taplin D. 1970. Dermatophytes, their recognition and identification. 2<sup>nd</sup> Ed. University of Miami Press. Miami FA
- REINEL D: Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. Dermatology 1992; 182(Suppl):21-24.
- REINEL D: Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. Dermatology 1992; 182(Suppl):21-24.
- Reynolds DR, Taylor JW.: The Fungal Holomorph: Mitotic, Meiotic and Pleomorphic Speciation in Fungal Systematics. Ed. CAB International, 1993. Wallingford. UK.
- Rigopoulos D, Katsiboulas V, Koumantaki E, Emmanouil P, Papanicolau A, Katsambas A. Epidemiology of onychomycosis in southern Greece. Int J Dermatol 1998;37:925-928.
- Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. En: Rippon JW, editor. Medical Mycology. The pathogenic fungi and actinomycetes. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988; p. 169-275.
- Rippon JW.: Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic actinomycetes. Ed. W-B-Saunders Company. 3<sup>o</sup> Ed. Philadelphia 1988.

- RIPPON JW: Micología médica. Hongos y Actinomicetos patógenos. 3ª ed. Interaerica. México, 1990.
- Robert D.T.: Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. Br J Dermatol 1992; (Supplement 39) 126: 23-27
- Roberts D. Diagnóstico clínico de las onicomicosis. En: Onicomicosis. Peyrí J. Aula Médica Ed. Madrid. 2002
- Roberts S, Mackenzie D. Mycology. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling F, Champion R, Burton JL. Textbook of dermatology, 4.ª ed. Oxford 1986; Blackwell Scientific Publications, 885-986.
- Romano C ; Gianni C; Difonzo E M: Estudio retrospectivo de onicomicosis en Italia. Mycoses 2005, 48: 42-48.
- ROSEEUW D, y De DONCKER P: New approaches to the treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol, 1993; 29:545-550.
- ROST GR: Hautkrankheiten. Berlin, Springer-Verlag, 1926, pp:74.
- Roux P, Poirot JL, Bussieras S, et al.: Contribution a l'etude du complexe Trichophyton mentagrophytes, a propos de souches isolees des pieds. Bull Soc Fr Mycol Médical 1987; 16: 125-128.
- Rubin AL, Bagheri B, Scher RK. Six novel antimicrobials. Am J Clin dermatol 2002; 3: 71-81.
- RUBIO CALVO D, REZUSTA LOPEZ A, GRASA JORDAN MP et al: Micopatología ungueal. Estudio micológico de onicomicosis y tinea unguium. Rev Iber Micol 1988; 5:90-99.
- Sabouraud R.: Les teignes. Masson et Cie Ed. París 1910.
- Sartani A, Cordaro CI, Panconesi E. A multicenter trial with a new imidazole derivative, fenticonazole, in superficial fungal skin infections. Curr Ther Res Clin Exp 1988; 43:1.194-1.203.
- Savin RC, Horwitz SN. Double-blind comparison of 2 % ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 500-503.

- Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1975;9(6):406-23.
- SCHER RK Y ACKERMAN AB: The clues to diagnosis from biopsies of nails. *Am J Dermatopathol*, 1980; 2: 55-57.
- SCHER RK: Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994; 130 (suppl.43):15.
- SCHROEFF JG, CIRKEL PKS, CRIJNS MB, et al: A randomised treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol*, 1992; 126 (suppl.39):36-39.
- SCHROEFF JG, CIRKEL PKS, CRIJNS MB, et al: A randomised treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol*, 1992; 126 (suppl.39):36-39.
- Seehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40-79.
- Segurado A, Trasobares L, Suárez E, et al. En: *Medimecum, Guía de terapia farmacológica. Antimicóticos dermatológicos*. Adis International 2004.
- Sigler L, Congly H, 1990. Toenail infection caused by *Onychocola Canadensis* gen. et sp. nov. *J Med Vet Mycol*, 28: 405-17
- Smith E. New topical agents for dermatophytosis. *Cutis* 1976; 17: 54-58.
- Smith E. Topical antifungal agents. *Dermatologic clinics* 1984; 2 (1): 109-113.
- STARY A: Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por hongos esporulados. En "Candidiasis cutaneomucosas" DELGADO V. MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGIA,VII,3:120-129.
- St-Germain G, Summerbell R, 1996. Identifying Filamentous Fungi. Star Pbl. Belmont
- St-Germain G, Summerbell R. 1996: Identifying Filamentous Fungi. Star Publ. Belmont.
- Stiller MJ. Systemic drugs in the treatment of dermatophytoses. *Int J Dermatol* 1993; 32: 16-21.

- Stockdale PM, Mackenzie SD, Austwick PKC.: *Arthroderma simii* sp. nov. , the perfect state of *Trichophyton simii* (Pinoy) comb. nov. *Sabouraudia* 1965; 4:112-123.
- Stockdale PM.: *Microsporum gypseum* complex (*Nannizzia incurvata* Stockd., *N.gypsea* (Nann.) comb. nov., *N. fulva* sp. nov.). *Sabouraudia* 1967; 3: 114-126
- Stockdale PM.: *Nannizzia incurvata* gen. nov., a perfect state of *Microsporum gypseum* (Bodin) Guiart et Grigorakis. *Sabouraudia* 1961; 1:41~48.
- Stockdale PM.: *Nannizzia persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton persicolor* Sabouraud. *Sabouraudia* 1967; 5:355-369.
- SUAREZ SM, SILVER DN, SCHER RK et al: Estudio micológico de los recortes de la lámina ungueal para el diagnóstico de las onicomicosis. *Arch Dermatol (ed esp.)* 1992; 3,(1):48-53.
- Summerbell RC, Kane J, Kradjen S. 1989. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses*; 31: S68-S74
- Suschka S, Fladung B, Merk HF. Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. *Mycoses*. 2002 Apr;45(3-4):91-6.
- Sutton BC, 1993: Mitosporic fungi (Deuteromycetes). En: Reynolds DR, Taylor JW: *Dictionary of the Fungi. The fungal holomorph: mitotic, mitotic and pleomorphic speciation in Fungal systematics.* CAB International. Wallingford. 27-55
- Takashio M.: Une nouvelle forme sexuée du complexe *Trichophyton mentagrophytes*, *Arthroderma vanbreuseguemii* sp.nov. *Ann Parasit Hum Comp* 1973; 48: 713-732.
- Tomas JM, Camprubí S, Merino S, Pares R, Llauroadó X, Julve J. Inhibition of two imidazole antimycotics, eberconazole and clotrimazole, by different components of *Candida albicans* serotype B membrane protoplasts. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3: 61-4.

- Torres JM, Urrea A. Nuevos antifúngicos tópicos. Rev Esp Quimioterap 1992; 5(4): 343-348.
- Torres JM. Micosis que afectan a la piel y mucosas. Ed. Doyma 1987; 137-138.
- TORRES RODRIGUEZ, J.M. et al.: Micología Médica. Masson Ed., Madrid, 1993.
- Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Montsant L. Tratamiento tópico de la candidosis cutánea experimental del cobayo con eberconazol. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 43-5.
- Torres-Rodríguez JM, Mendez R, López-Jodra O, Morera Y, Espasa M, Jiménez T, Lagunas C. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to the new antifungal eberconazole compared with their susceptibilities to clotrimazole and ketoconazole. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1258-9.
- Tosti A.; Hay R.: and Arenas –Guzman R. Patients at risk of onychomycosis-risk factor identification and active prevention. JEADV (2005)19 (Suppl.1),13-16
- Vanbreuseghem R. 1978. Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire. Masson. Paris
- Vanbreuseghem R.: Technique biologique pour l'isolement des dermatophytes du sol. Ann Soc Belge Meó Trop 1952; 32:173-178.
- Varsavsky Edith, Ajeflo L.: The perfect and imperfect forms of a new keratinophilic fungus *Arthroderma ciferri* sp. nov.: *Trichophyton georgii* sp.nov. Río Patol veg Padova 1964; 4:351-364.
- Velasco A, Roman C, Aragues M, Noguera X, Ventura C, Leris E. Comparison of the efficacy of 1% flutrimazole cream twice a day with 1% flutrimazole cream once a day for the treatment of superficial dermatophytoses. Rev Iberoam Micol. 2002 Sep;19(3):169-72.
- Velez A et al, 1996. Onicomycosis (1): Epidemiología, etiología y clínica. Actas Dermosifiliogr., 87:583-596

- Velez García-Nieto A, Linares Sicilia M.J, Fernadez Roldan J.C, Casal Roman M. Onicomycosis (I): Epidemiología, etiología y clínica. Actas Dermosifiliograf, 1996; 87: 583-596.
- VELEZ H y DIAZ F: Onychomycosis due to saprophytic fungi. Mycopathol 1985; 91: 87-92.
- Viayna C, Álvarez D, Domper N, Puerta L, Martínez D, López R. Effectiveness and security of eberconazol cream to 1% in comparison with miconazol cream to 2% in the treatment of dermatofitosis. Comunicación Congreso Europeo de Dermatología Mayo 2004 (EADV).
- VILLARS V, JONES TC: Present status of the efficacy and tolerability of terbinafine (lamisil) used systemically in the treatment of dermatomycoses of skin and nails. J Dermatol Treat, 1990; 1: 33-38.
- WALSH MM Y ENGLISH MP: Fungi in nails. Br J Derm 1966; 78:198-207.
- Weitzman I, McGinnis MR, Padhye AA, Ajeflo L.: The genus *Arthroderma* and its later synonym *Nannizzia*. Mycotaxon 1986; 25: 505-518.
- WHITE MI, CLAYTON YM: The treatment of fungus and yeast infections of nails by the method of chemical renoval. Clin Exp Dermatol, 1982; 7:273-276.
- Whittaker RH, 1969: New concepts of kingdoms of organisms. Science; 163: 150-60
- WILLEMSSEN M, De DONCKER P, WILLEMS J, et al: Post treatment itraconazole levels in the nail, new implications for treatment. J Am Acad Dermatol, 1992; 26:731-735.
- Young C.: Range of variation among isolates of *Trichophyton rubrum*. Sabouraudia 1972; 10:164-170.
- ZAIAS N: Onychomycosis. Arch Derm 1972; 105:263-274.