

Susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos de aislamientos de *Scopulariopsis* sp provenientes de onicomiosis

Antifungal susceptibility of clinical isolates of *Scopulariopsis* sp obtained from onychomycosis.

Natalia Barrantes-Ortiz,¹ Stefany Lozada-Alvarado,^{1,2} Norma T Gross,^{1,2} Daniela Jaikel-Viquez^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: *Scopulariopsis* se reporta entre los principales géneros de hongos filamentosos no dermatofitos causantes de onicomiosis. El tratamiento de estas infecciones suele ser prolongado, engoroso y poco efectivo.

OBJETIVO: Analizar los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislamientos de *Scopulariopsis* sp, provenientes de onicomiosis.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de tipo experimental para evaluar la susceptibilidad antifúngica de los aislamientos de *Scopulariopsis* sp obtenidos a partir de muestras de uñas de agosto a diciembre de 2017. Para determinar la susceptibilidad *in vitro* se utilizó el método de microdilución en caldo, documento M38-A del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI). Se analizaron cinco antifúngicos y las concentraciones finales probadas fueron: de 0.13 a 64 µg/mL para amorolfina y terbinafina, de 0.06 a 32 µg/mL para ciclopirox, de 0.03 a 16 µg/mL para itraconazol y de 0.25 a 128 µg/mL para fluconazol.

RESULTADOS: La CMI₅₀ y CMI₉₀ para la amorolfina fueron 0.13 y 24 µg/mL, para terbinafina 2 y 4 µg/mL, para ciclopirox 4 y 8 µg/mL, para itraconazol ≥ 16 y ≥ 16 µg/mL y para fluconazol ≥ 128 y ≥ 128 g/mL, respectivamente.

CONCLUSIONES: La amorolfina y la terbinafina tuvieron la mayor actividad y el fluconazol tuvo la menor actividad antifúngica contra los aislamientos de *Scopulariopsis* sp analizados.

PALABRAS CLAVE: *Scopulariopsis* sp; fluconazol; itraconazol; terbinafina; ciclopirox; amorolfina; onicomiosis.

Abstract

BACKGROUND: *Scopulariopsis* sp is a causal agent of onychomycosis; however, its therapeutic regimen hasn't been established.

OBJECTIVE: To evaluate the *in vitro* activity of fluconazole, itraconazole, terbinafine, ciclopirox and amorolfine against clinical isolates of *Scopulariopsis* sp.

MATERIAL AND METHOD: An experimental study was done to assess the *in vitro* susceptibility of 11 clinical isolates of *Scopulariopsis* sp using the microdilution method M38-A, as described by the Clinical Laboratory Standards Institute, from August to December 2017. The final concentrations were: 0.13-64 µg/mL for amorolfine and terbinafine, 0.06-32 µg/mL for ciclopirox, 0.03-16 µg/mL for itraconazole and 0.25-128 µg/mL for fluconazole.

RESULTS: The MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.13 and 24 µg/mL for amorolfine, 2 and 4 µg/mL for terbinafine, 4 and 8 µg/mL for ciclopirox, ≥ 16 y ≥ 16 µg/mL for itraconazole and ≥ 128 and ≥ 128 µg/mL for fluconazole, respectively.

CONCLUSIONS: Amorolfine and terbinafine exhibited the highest antifungal activity and fluconazole the lowest against clinical isolates of *Scopulariopsis* sp.

KEYWORDS: *Scopulariopsis*; Fluconazole; Itraconazole; Terbinafine; Ciclopirox; Amorolfine; Onychomycosis.

¹ Sección de Micología Médica, Departamento de Microbiología e Inmunología Clínica.

² Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET). Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San Pedro, Costa Rica.

Recibido: agosto 2019

Aceptado: octubre 2019

Correspondencia

Daniela Jaikel Viquez
daniela.jaikelviquez@ucr.ac.cr

Este artículo debe citarse como

Barrantes-Ortiz N, Lozada-Alvarado S, Gross NT, Jaikel-Viquez D. Susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos de aislamientos de *Scopulariopsis* sp provenientes de onicomiosis. Dermatol Rev Mex. 2019 mayo-junio;63(3):261-267.

ANTECEDENTES

Las onicomycosis constituyen un importante problema de salud pública al ser infectocontagiosas, prevalecer en ambientes visitados por gran cantidad de personas como piscinas o baños públicos y requerir tratamientos complejos y prolongados.¹ Por estas razones, representan el proceso patológico reportado con más frecuencia en las uñas. Además, afectan a 2-18% de la población general, pero esta incidencia aumenta hasta 48% en personas mayores de 70 años.² La eficacia del tratamiento depende del diagnóstico correcto del agente etiológico, de la selección del antimicótico y del apego del paciente al esquema terapéutico.³

Las infecciones causadas por hongos miceliales no dermatofitos representan aproximadamente 10% de los casos de onicomycosis.⁴ Entre los géneros que más se reportan están *Fusarium*, *Aspergillus*, *Neoscytalidium* y *Scopulariopsis*.^{5,6} Este último es un saprófito ambiental comúnmente aislado de suelos, aire, papel, plantas y ambientes interiores.⁷ Son hongos de crecimiento rápido, cuya colonia es inicialmente blanca y luego se torna de color marrón claro con la periferia ligeramente oscura. En términos microscópicos, produce conidióforos ramificados con conidias anelídicas, que miden de 4 a 9 μm de diámetro, son equinuladas y tienen un extremo plano (**Figura 1**).⁸

Los pacientes con onicomycosis por *Scopulariopsis* muestran una lesión subungueal distal típica, indistinguible clínica y patológicamente de las causadas por dermatofitos.⁹ Además, *Scopulariopsis* es causante de otras formas clínicas menos comunes que incluyen queratitis secundaria a traumatismo ocular, otomicosis e infecciones de tejidos profundos, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, como cuadros de endoftalmitis, neumonía, abscesos subcutáneos y cerebrales, sinusitis invasivas, peritonitis y endocarditis.⁷



Figura 1. *Scopulariopsis* sp. **A.** Morfología macroscópica: colonia subcultivada en agar papa dextrosa. **B.** Morfología microscópica, montaje en azul de lactofenol: micelio hialino septado y conidióforos ramificados.

Se ha reportado que *Scopulariopsis* sp tiene alta resistencia *in vitro* a los antifúngicos comúnmente prescritos.⁷ Aunque los estudios de susceptibilidad *in vitro* son escasos, se ha reportado resistencia a la anfotericina B, a la 5-fluorocitosina y a los azoles. Las infecciones profundas por *Scopulariopsis brevicaulis* son generalmente fatales y difíciles de tratar, por lo que en la práctica se recomienda combinar distintos métodos como tratamientos antifúngicos y desbridamiento quirúrgico.^{7,10} En el caso de las onicomycosis, los tratamientos se administran por vía oral (fluconazol, terbinafina e itraconazol) y tópica (amorolfina y ciclopirox). Por tanto, este estudio tiene como propósito analizar los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislamientos de *Scopulariopsis* sp provenientes de onicomycosis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de tipo experimental efectuado de agosto a diciembre de 2017 para evaluar la susceptibilidad antifúngica de aislamientos de *Scopulariopsis* sp. que fueron depositados en la Micoteca de la Sección de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica, entre 2005 y 2016. Los aislamientos se obtuvieron de muestras de uñas de diferentes pacientes con onicomycosis. Los hongos se mantuvieron en tubos con agar

papa dextrosa (APD), con una capa de aceite mineral y a temperatura ambiente (20-30°C). Como controles para los estudios de susceptibilidad se utilizaron cepas control de la *American Type Culture Collection: Candida krusei* ATCC 6258 y *Candida parapsilosis* ATCC 22019. Se utilizaron estos controles porque son cepas que tienen una concentración mínima inhibitoria (CMI) conocida y se deseaba garantizar que la concentración de antifúngico que había en cada pocillo fuera la correcta.¹¹

Pruebas de susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos: amorolfina, ciclopirox, itraconazol, terbinafina y fluconazol

La CMI se determinó según el método de microdilución en caldo M38-A para hongos filamentosos del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI).¹² Las concentraciones finales de los antifúngicos fueron: 0.13-64 µg/mL para amorolfina (Royal Pharm, Hangzhou, China) y terbinafina (Royal Pharm, Hangzhou, China), 0.06-32 µg/mL para ciclopirox (Royal Pharm, Hangzhou, China), 0.03-16 µg/mL para itraconazol (Royal Pharm, Hangzhou, China) y 0.25-128 µg/mL para fluconazol (Laboratorios Stein SA, Costa Rica). Para la preparación del inóculo de los aislamientos *Scopulariopsis* spp se partió de un subcultivo en APD de siete días incubado a temperatura ambiente. Se realizó una suspensión de conidias en solución salina estéril 0.85%. La concentración de conidias se determinó utilizando una cámara Bürker (Poly-Optik GmbH, Blankenburg, Alemania) y se estandarizó a $1-5 \times 10^6$ UFC/mL. Posteriormente, se realizó una dilución 1/50 en RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute; Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos), concentración 2×10^4 - 1×10^5 . Para la preparación del inóculo de las cepas control se hizo una suspensión de levaduras ajustada a una densidad óptica 0.5 McFarland, en solución salina estéril 0.85%. Las cepas utilizadas para preparar el inóculo fueron subcultivadas 24 horas antes en medio Sabouraud

glucosado. Se obtuvo una solución con una concentración aproximada de 1×10^6 - 5×10^6 UFC/mL. Finalmente, se realizó una dilución 1:1000 con RPMI (concentración 1×10^3 - 5×10^3 UFC/mL). Esta última dilución se inoculó en las placas de antifúngico preparadas previamente. La concentración final de levaduras obtenida en las placas fue de 0.5×10^3 - 2.5×10^3 UFC/mL. La lectura se realizó mediante espectrofotometría a 450 nm utilizando el equipo Synergy HT (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, Estados Unidos). Para *Scopulariopsis* sp la CMI fue la concentración más baja que produjo inhibición de 80% del crecimiento, al compararla contra el control de crecimiento y para los controles levaduriformes, la CMI fue la concentración más baja que produjo la inhibición de 50% de crecimiento.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 20 (SPSS Inc., Chicago, Ill., Estados Unidos). Se calculó la media geométrica y el rango de las CMIs, así como la CMI₅₀ y la CMI₉₀ (percentiles 50 y 90) para cada antifúngico probado. También se realizó un análisis de variancia (ANOVA) con el fin de comparar los valores de las CMIs entre los antifúngicos, junto con un análisis de Tukey.

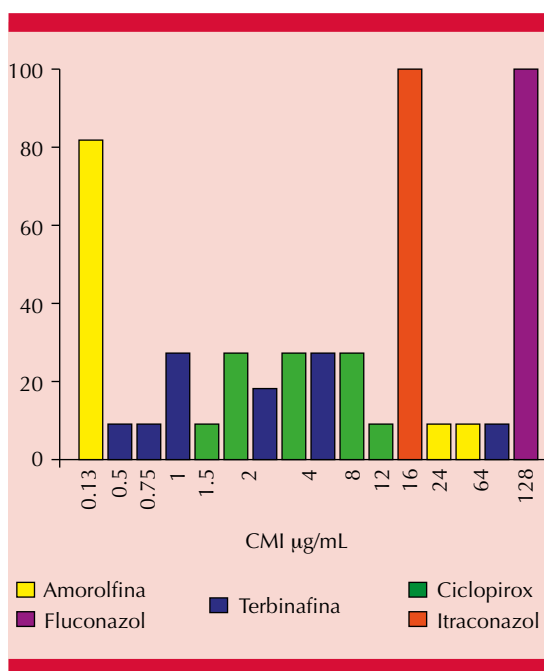
RESULTADOS

Se analizaron 11 aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* sp provenientes de onicomycosis. En el **Cuadro 1** y en la **Figura 2** se observa la distribución de las CMIs de los 11 aislamientos estudiados. Los antifúngicos que se probaron fueron itraconazol, terbinafina, fluconazol, ciclopirox y amorolfina. Se encontró que la amorolfina tuvo la mayor actividad antifúngica (menor CMI) porque 81.8% de los aislamientos analizados tuvieron CMIs ≤ 0.13 µg/mL, seguida por la terbinafina con CMIs ≤ 4.00 µg/mL en

Cuadro 1. Patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* sp (n = 11)

Antifúngico	CMI ($\mu\text{g/mL}$)			
	CMI promedio	Intervalo	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Amorolfina	8.11	0.13-64	0.13	24.00
Ciclopirox	5.05	2-12	4.00	8.00
Itraconazol	16.00	NA	16.00	16.00
Fluconazol	128.00	NA	128.00	128.00
Terbinafina	7.66	1-64	2.00	4.00

CMI: concentración mínima inhibitoria; NA: no aplica.

**Figura 2.** Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* sp según el antifúngico.

90% de los aislamientos probados. A su vez, las menores actividades antifúngicas las tuvieron itraconazol y fluconazol, con 100% de los aislamientos con CMIs $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 128 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de las

CMIs de los antifúngicos probados mediante el análisis de variancia ($F = 206.072$; $gl = 4$; $p < 0.001$). La prueba de Tukey distribuyó a los tratamientos en dos grupos, en el primero estaban ciclopirox, terbinafina, amorolfina e itraconazol, que tuvieron las CMIs más bajas y en el segundo se incluyó al fluconazol, con CMI significativamente más alta.

DISCUSIÓN

En este estudio se probaron antifúngicos de administración tópica y sistémica, estos últimos son los que más se prescriben para el tratamiento de onicomicosis en Costa Rica. Respecto a los antifúngicos de aplicación tópica, para la amorolfina se obtuvo que 81.8% de las muestras tuvieron CMIs menores de $0.13 \mu\text{g/mL}$. Además, tuvo la CMI₅₀ más baja en comparación con los demás antifúngicos estudiados, por lo que *Scopulariopsis* fue más susceptible a este tratamiento. Nuestros resultados son comparables con los obtenidos por Li y colaboradores (2004) en China, quienes evaluaron cepas de diferentes especies de hongos obtenidos de pacientes con tiñas del pie, tiñas del cuerpo y onicomicosis. Para los aislamientos de *Scopulariopsis* spp, obtuvieron un intervalo de CMI de $0.5\text{--}4 \mu\text{g/mL}$, cuyo límite superior se asemeja al obtenido en este estudio. Estos autores obtuvieron CMI_{50%} de $4.00 \mu\text{g/mL}$ para *Candida albicans*, $0.02 \mu\text{g/mL}$ para *Epidermophyton floccosum* y $0.04 \mu\text{g/mL}$

para *Trichophyton rubrum* y para *Trichophyton mentagrophytes*.¹³ Estos hongos son importantes agentes causales de onicomiosis, por lo que es relevante notar que la amorolfina es efectiva contra éstos, así como contra el hongo en estudio. Asimismo, Sequeira-Oviedo y colaboradores evaluaron la actividad de la amorolfina contra aislamientos de *Fusarium solani*, principal hongo micelial no dermatofito causante de onicomiosis en Costa Rica; obtuvieron una CMI₅₀ de 1.25 µg/mL, este antifúngico tuvo la mayor actividad antifúngica contra este hongo.¹⁴

En cuanto a ciclopirox, en este estudio se obtuvo una CMI media de 5.05 µg/mL con CMI₅₀ de 4.00 µg/mL. De acuerdo con estudios efectuados por Bohn y colaboradores en Alemania, se obtuvo una CMI promedio de 1.95 µg/mL para aislamientos de *Scopulariopsis* sp., comportándose de manera similar a nuestros aislamientos.¹⁵ Por su parte Gupta y colaboradores, en un estudio similar realizado en Canadá, obtuvieron para *S. brevicaulis* una CMI₅₀ de 0.125 µg/mL, mostrando susceptibilidad al igual que los mencionados anteriormente. En el mismo estudio se reportó susceptibilidad para cepas de *T. rubrum* al obtener CMI₅₀ de 0.03 µg/mL, así como de *C. albicans* con CMI₅₀ de 0.03 µg/mL.¹⁶ Asimismo, en el estudio realizado por Sequeira-Oviedo (2017) y colaboradores se obtuvo una CMI₅₀ de 16.00 µg/mL para *F. solani*. Según estos resultados, el ciclopirox tiene actividad antifúngica contra el hongo en cuestión, así como otras especies frecuentemente aisladas de onicomiosis, excepto *F. solani*. Al igual que la amorolfina, tiene la ventaja de que, al ser de aplicación tópica, no interacciona con otros medicamentos consumidos por el paciente, ni genera efectos adversos sistémicos.¹⁴

En el caso de la terbinafina (tratamiento sistémico), en este estudio se obtuvo una CMI media de 7.66 µg/mL y una CMI₅₀ de 2.00 µg/mL. Los resultados obtenidos fueron congruentes con los

reportados por Sandoval-Denis y colaboradores, quienes obtuvieron una CMI₉₀ de 8.00 µg/mL para *Scopulariopsis* sp.⁷ Asimismo, Gupta y Kohli reportaron una CMI₅₀ de 1.00 µg/mL¹⁶ y Carrillo-Muñoz y colaboradores una CMI promedio de 1.38 µg/mL (n = 5) para *S. brevicaulis*.¹¹ Con respecto a la susceptibilidad a la terbinafina mostrada por otros hongos causantes de onicomiosis, Gupta y Kohli analizaron aislamientos de *T. rubrum* y obtuvieron una CMI₅₀ de 0.003 µg/mL,¹⁶ y Carrillo-Muñoz y colaboradores analizaron aislamientos de *T. rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*; encontraron una CMI₅₀ de 0.01, 0.007, 0.006 y 0.03 µg/mL, respectivamente.¹¹ Por tanto, se considera que la terbinafina puede prescribirse para el tratamiento de las onicomiosis causadas por estos hongos. Sin embargo, en el estudio de Sequeira-Oviedo y colaboradores, los aislamientos de *F. solani* analizados tuvieron una CMI₅₀ de 64.00 µg/mL, por lo que la actividad antifúngica fue baja y se demuestra que este antimicótico no se comporta de manera similar entre diferentes especies de hongos.¹⁴ A su vez, si bien el tratamiento tópico con terbinafina tiene la ventaja de que causa pocos efectos secundarios, proporciona resultados escasos en la mayor parte de las onicomiosis, por lo que se prescribe en conjunto con terapia sistémica.¹⁷

Los antifúngicos azólicos probados fueron los que tuvieron la menor actividad antifúngica *in vitro* contra *Scopulariopsis* sp. Para itraconazol, se obtuvo una CMI promedio, CMI₅₀ y CMI₉₀ ≥ 16.00 µg/mL. Asimismo, para fluconazol se obtuvo una CMI ≥ 128.00 µg/mL para todos los parámetros. Los aislamientos probados tuvieron resistencia inclusive a la concentración más alta utilizada en este estudio, por lo que la CMI del hongo puede ser incluso mayor si se probaran concentraciones más altas. Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Sandoval y colaboradores, quienes reportaron una CMI de 26.70 µg/mL para itraconazol⁷ y a los de Otero

y colaboradores, quienes reportaron 100% de resistencia a este antifúngico al analizar siete especies de *Scopulariopsis* (n = 28).¹⁸

En otro estudio realizado por Sabatelli y colaboradores se reporta sensibilidad al itraconazol para cepas de *T. rubrum* y *C. albicans* al obtener CMI₅₀ de 0.06 µg/mL para ambos hongos, así como a fluconazol (*T. rubrum* CMI₅₀ = 2.00 µg/mL y *C. albicans* CMI₅₀ = 0.25 µg/mL).¹⁹ Asimismo, en aislamientos costarricenses de *T. rubrum* se ha reportado que 8.7% de éstos tuvieron una CMI entre 16 y 32 µg/mL y 5% ≥ 64 µg/mL.²⁰ Según Sequeira-Oviedo y colaboradores (2017), la CMI₅₀ obtenida para *F. solani* fue ≥ 16.00 µg/mL para itraconazol, lo que indicaría resistencia a ese antimicótico. La diferencia marcada entre la respuesta de los diferentes hongos al mismo antifúngico refuerza la necesidad de identificar correctamente el aislamiento en cada caso de onicomycosis para así dar el tratamiento óptimo al paciente.¹⁴

En cuanto al análisis estadístico, las pruebas de Tukey agruparon al ciclopirox, terbinafina, amorolfina e itraconazol juntos y separaron al fluconazol, debido a su CMI significativamente mayor a la mostrada por los otros antimicóticos. La CMI obtenida para itraconazol fue mayor que la concentración más alta probada (16.00 µg/mL), por lo que es posible que si se evaluaran concentraciones mayores se obtendría una CMI superior y, por tanto, estaría agrupado con el fluconazol.

Por último, es importante analizar los datos clínicos de cada paciente, sus antecedentes, realizar el aislamiento respectivo y, con base en el diagnóstico micológico, el médico debe elegir el tratamiento más adecuado contra el agente causal específico. En el caso de *Scopulariopsis* sp, la CMI más baja obtenida fue para la amorolfina, por lo que se recomienda este medicamento como el tratamiento de elección contra las onicomycosis causadas por este hongo.

Además, al estar disponible en presentación tópica, es preferible porque se evitan los efectos secundarios asociados con la administración de medicamentos sistémicos, como interacción con otros medicamentos concomitantes y toxicidad, entre otros. Los medicamentos tópicos también son preferibles para pacientes que por alguna condición de fondo no puedan recibir antimicóticos sistémicos. Sin embargo, en el caso del tratamiento de uñas con distrofia total o que se encuentren varias uñas afectadas, sería recomendable combinar terbinafina oral con amorolfina tópica, para obtener mejor respuesta al tratamiento; porque se recomienda el tratamiento tópico en conjunto con terapia sistémica para tratar las onicomycosis.²¹ Asimismo, los resultados obtenidos de la clara resistencia de *Scopulariopsis* sp hacia los azoles constituyen una herramienta para la justificación de la adquisición de los medicamentos adecuados en los centros de salud públicos y privados para tratar las infecciones causadas por este hongo, con el fin de proporcionar a los pacientes el tratamiento adecuado con el que se logre la curación clínica y micológica.

REFERENCIAS

1. Fallas MU, Salazar CA. Onicomycosis causadas por hongos miceliales no dermatofitos. Rev Med Costa Rica Centroamer 2014;73(612):733-736.
2. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las dermatofitosis. Rev Iberoam Micol 2002;19:68-71.
3. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol 2003;149(65):1-4.
4. Gupta AK, Frcp F, Drummond-Main C, Cooper EA, et al. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. J Am Acad Dermatol 2012;66(3):494-502.
5. Salas-Campos I, Gross-Martínez N, Carrillo-Dover P. Micosis superficiales diagnosticadas en el laboratorio de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica. Rev Costarric Ciencias Méd 2007;28(1 y 2):29-35.
6. Salas-Campos I, Gross-Martínez NT. Agentes etiológicos de onicomycosis diagnosticadas en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. Acta Méd Costarric 2012;54(2):114-118.

7. Sandoval-Denis M, Sutton DA, Fothergill AW, Cano-Lira J, et al. *Scopulariopsis*, a poorly known opportunistic fungus: Spectrum of species in clinical samples and *in vitro* responses to antifungal drugs. *J Clin Microbiol* 2013;51(12):3937-3943.
8. Gross-Martínez NT, Salas-Campos I. Métodos diagnósticos en micología médica. 1^a ed. San José: Editorial UCR, 2012;40.
9. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Lorenzi S. Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol* 1996;135(5):799-802.
10. Yang Q, Wei J, Chen Z. Fatal bronchial invasion of *Scopulariopsis brevicaulis* in an acute monocytic leukemia patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(4):369-371.
11. Carillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Cárdenas D, Hernández-Molina JM, Eraso E, Quindós D, et al. Terbinafine susceptibility patterns for onychomycosis-causative dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:540-543.
12. Cantón E, Martín E, Espinel-Ingroff A. Capítulo 15 Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). En: Pemán J, Martín-Mazuelos E, Rubio-Calvo MC, editores. Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica. Bilbao, 2007: ISBN:978-84-611-8776-8. Disponible en: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>
13. Li R, Wan Z, Wang A, Shen Y, et al. *In vitro* susceptibility testing of amorolfine in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. *Mycoses* 2004;47:402-406.
14. Sequeira-Oviedo PM, Lozada-Alvarado S, Salas-Campos I, Jaikel-Viquez D. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Fusarium solani* provenientes de onicomicosis. *Dermatol Rev Mex* 2017;61(3):197-205.
15. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):S57-69.
16. Gupta AK, Kohli Y. *In vitro* susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and *in vitro* evaluation of combination antifungal activity. *Br J Dermatol* 2003;149(2):296-305.
17. Takahata Y, Hiruma M, Shiraki Y, Tokuhisa Y, Sugita T, et al. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day⁻¹ for a week). *Mycoses* 2009;52:72-76.
18. Otero V, García-Agudo L, Guerrero I, Aznar P, García-Martos P, et al. Sensibilidad a antifúngicos de especies de *Scopulariopsis* de origen clínico. *Rev Esp Quimioter* 2014;27(1):17-21.
19. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, et al. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2009-2015.
20. Gross-Martínez NT, Ureña-Sánchez M, Chaves-Madrigal O. Sensibilidad al fluconazol de aislamientos de *Trichophyton rubrum*. *Acta Méd Costarric* 2014;56(1):23-26.
21. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenas D, et al. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol* 2010;27:49-110.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

