

Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Fusarium solani* provenientes de onicomiosis

Sequeira-Oviedo PM, Lozada-Alvarado S, Salas-Campos I, Jaikel-Viquez D

Resumen

ANTECEDENTES: las onicomiosis causadas por *Fusarium solani* son de difícil tratamiento, dada la alta resistencia que tiene este hongo frente a los antifúngicos de prescripción común.

OBJETIVO: analizar la actividad antifúngica de la amorolfina, ciclopirox, itraconazol y terbinafina contra aislamientos clínicos de *Fusarium solani* obtenidos de onicomiosis.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio experimental realizado para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de aislamientos de *F. solani*, obtenidos a partir de muestras de uñas que fueron depositados en la Micoteca de la Sección de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica, entre los años 2004 y 2012. El método utilizado fue el de microdilución M38-A, descrito por el *Clinical Laboratory Standards Institute*. Las concentraciones finales fueron: 0.03-16 µg/mL para itraconazol, 0.13-64 µg/mL para terbinafina y amorolfina y 0.06-32 µg/mL para ciclopirox.

RESULTADOS: la CMI₅₀ y CMI₉₀ para itraconazol fue ≥ 16 y ≥ 16 µg/mL, para terbinafina ≥ 64 y ≥ 64 µg/mL, para amorolfina 1.25 y ≥ 64 µg/mL y para ciclopirox 16 y 20 µg/mL, respectivamente.

CONCLUSIONES: la amorolfina tuvo la mayor actividad antifúngica contra los aislamientos de *F. solani* analizados.

PALABRAS CLAVE: *Fusarium solani*, itraconazol, terbinafina, ciclopirox, amorolfina, onicomiosis.

Dermatol Rev Mex 2017 May;61(3):197-205.

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Fusarium solani* obtained from onychomycosis.

Sequeira-Oviedo PM, Lozada-Alvarado S, Salas-Campos I, Jaikel-Viquez D

Abstract

BACKGROUND: Onychomycosis caused by *F. solani* are difficult to treat since this fungus presents high levels of resistance against commonly prescribed antifungal agents.

Sección de Micología Médica, Departamento de Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

Recibido: noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Sequeira-Oviedo PM, Lozada-Alvarado S, Salas-Campos I, Jaikel-Viquez D. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Fusarium solani* provenientes de onicomiosis. Dermatol Rev Mex. 2017 mayo;61(3):197-205.

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

MATERIAL AND METHOD: A study was done in which the in vitro susceptibility of 29 clinical isolates of *F. solani* was determined using the microdilution method M38-A, as described by the Clinical Laboratory Standards Institute. The final dilutions were: 0.03-16 µg/mL for itraconazole, 0.13-64 µg/mL for terbinafine and amorolfine and 0.06-32 µg/mL for ciclopirox.

RESULTS: The MIC₅₀ and MIC₉₀ for itraconazole were ≥16 µg/mL and ≥16 µg/mL, for terbinafine ≥64 µg/mL and ≥64 µg/mL, for amorolfine 1.25 µg/mL and ≥64 µg/mL and for ciclopirox 16 µg/mL and 20 µg/mL, respectively.

CONCLUSIONS: Amorolfine exhibited the highest antifungal activity against clinical isolates of *F. solani*.

KEYWORDS: *Fusarium solani*; itraconazole; terbinafine; ciclopirox; amorolfine; onychomycoses

Sección de Micología Médica, Departamento de Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

Correspondence

Dra. Daniela Jaikel Víquez
daniela.jaikelviquez@ucr.ac.cr

ANTECEDENTES

Las onicomycosis son infecciones fúngicas que se caracterizan por engrosamiento anormal de las uñas, acompañado de la formación de estrías con coloración amarilla o marrón oscuro y aumento de su fragilidad. En la actualidad, esta infección es la enfermedad más frecuente de esta zona anatómica y en algunos países representa incluso 50% de las onicopatías,^{1,2} es más predominante en las uñas de los pies que de las manos.³

Está comprobado que las onicomycosis tienen un efecto negativo en la calidad de vida de las personas. Su efecto puede estimarse con parámetros como número de consultas y ausencias al trabajo causadas por el estrés psicológico y cosmético que representan.⁴ Además, las onicomycosis de las uñas de los pies pueden causar dolor al caminar, dificultad para recortarlas, para elegir zapatos apropiados^{4,5} y en personas mayores con diabetes o enfermedad vascular puede llevar a

complicaciones como celulitis, que aunque no son muy comunes son muy graves.⁶

En Costa Rica, los dermatofitos son los agentes etiológicos aislados con más frecuencia a partir de las uñas de los pies y en segundo lugar está *Fusarium* sp, ambos producen un cuadro de tipo distal-lateral-subungueal y totalmente destrófico.⁷ Otros hongos filamentosos no dermatofitos que se asocian con onicomycosis son *Aspergillus versicolor*, *Scopulariopsis* sp y *Neoscytalidium dimidiatum*. En cuanto a *Fusarium*, este hongo causa un amplio espectro de infecciones en humanos, desde infecciones superficiales en piel, uñas y córnea, hasta infecciones invasivas localizadas y sistémicas, por lo que recientemente se le ha considerado un hongo oportunista emergente en pacientes con inmunosupresión severa, con mortalidad que excede 70%.⁸⁻¹⁰ Se ha descrito la diseminación sistémica de este agente a partir de uñas, por lo que se sugiere que en pacientes inmunosuprimidos es necesi-

rio estudiar los posibles nichos colonizados, ya sea transitoriamente o donde el hongo se haya establecido como agente infeccioso.^{11,12}

Las onicomycosis representan uno de los mayores problemas en Dermatología con tasas de fracaso terapéutico de 20 a 50%.¹³ Esto se debe a la naturaleza crónica de la infección, a la propensión a las recaídas y a la dificultad para erradicar al hongo de la uña, ya que cada género tiene un patrón de susceptibilidad diferente ante los distintos antifúngicos.^{6,14} Por ello, la identificación del agente etiológico es indispensable. Contra las infecciones por dermatofitos y *Candida* se cuenta con tratamientos orales y tópicos como fluconazol, itraconazol, griseofulvina y terbinafina, entre otros. Pero contra los otros hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos, no es posible la prescripción *a priori* sin el aislamiento e identificación del agente implicado, dada la variedad de agentes etiológicos descritos y lo limitado de los informes bibliográficos en cuanto a su tratamiento. *Fusarium* es uno de los hongos más resistentes a los antifúngicos disponibles, e incluso ha mostrado ser intrínsecamente resistente a los nuevos fármacos inhibidores de la síntesis de β -glucanos, como la caspofungina. Sin embargo, diferentes especies muestran diferentes patrones de susceptibilidad, por ejemplo, *Fusarium solani* en general tiende a ser resistente a todos los antifúngicos, mientras que otras especies de *Fusarium* muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) altas para 5-fluorocitosina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol y posaconazol y relativamente bajas para anfotericina B, voriconazol y natamicina.^{8,10,15,16} Por tanto, este estudio tiene como objetivo analizar la actividad antifúngica de la amorolfina, ciclopirox, itraconazol y terbinafina contra aislamientos clínicos de *F. solani* obtenidos de onicomycosis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental realizado para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de 29 aislamientos

de *F. solani*, obtenidos a partir de muestras de uñas que fueron depositados en la Micoteca de la Sección de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica, entre los años 2004 y 2012. Los hongos se mantuvieron en tubos con medio Sabouraud glucosado (MSG) y agar papa dextrosa (APD) a temperatura ambiente (20-30°C). Como controles para los estudios de susceptibilidad se utilizaron cepas control de la *American Type Culture Collection* (ATCC): *Candida krusei* ATCC 6258 y *Candida parapsilosis* ATCC 22019.

Pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos: itraconazol, terbinafina, amorolfina y ciclopirox

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de las cepas se determinó según el método de referencia de microdilución en caldo para hongos filamentosos "M38-A" del CLSI (de las siglas en inglés de *Clinical Laboratory Standard Institute*).¹⁷

Brevemente, se preparó una solución madre de cada antifúngico (itraconazol 1,600 μ g/mL, terbinafina 6,400 μ g/mL, ciclopirox 3,200 μ g/mL y amorolfina 6,400 μ g/mL Royal Pharm, Hangzhou, China); utilizando como diluyente dimetil sulfoxido (DMSO, Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo, Estados Unidos). A partir de la solución madre se preparó una serie de diluciones a una concentración 100 veces superior a la concentración final deseada, utilizando DMSO como diluyente. En seguida se realizó una dilución 1/50 transfiriendo 200 μ L de cada dilución a un tubo que contenía 9.8 mL de RPMI 1,640 (de las siglas en inglés de *Roswell Park Memorial Institute*, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos), con lo que la concentración de antifúngico fue dos veces mayor que la concentración final deseada. Se procedió a preparar las microplacas colocando 100 μ L por pocillo del contenido de cada dilución. Las concentraciones finales fueron: 0.03-16 μ g/mL para itraconazol, 0.13-64 μ g/mL para terbinafina y amorolfina y 0.06-32 μ g/mL para ciclopirox.

Para preparar el inóculo de los aislamientos de *F. solani* se partió de un subcultivo en APD de 7 días incubado a temperatura ambiente. Se realizó una suspensión de los conidios en solución salina estéril 0.85%. La concentración de conidios se determinó utilizando una cámara Bürker (Poly-Optik GmbH, Blankenburg, Alemania) y se estandarizó a $1-5 \times 10^6$ UFC/mL. Luego se diluyó 1/50 en RPMI 1,640. Para preparar el inóculo de las cepas control se utilizaron subcultivos de 24 horas en MSG, incubados a temperatura ambiente. Se hizo una suspensión de levaduras y se ajustó a una densidad óptica de 0.5 McFarland en solución salina estéril 0.85%. Esta suspensión tenía una concentración aproximada de $1-5 \times 10^6$ UFC/mL. Posteriormente se realizó una dilución 1/1,000 con RPMI 1,640 (concentración 1×10^3 - 5×10^3 UFC/mL).

Las placas de microdilución cargadas con los antifúngicos se inocularon con 100 μ L de la suspensión de conidios a cada pocillo. El control de crecimiento consistió en pocillos con el inóculo de los conidios y RPMI 1,640 sin antifúngico y el blanco de reactivos fue RPMI 1,640 sin antifúngico. La prueba de susceptibilidad para cada cepa se realizó por triplicado. Las placas se incubaron a temperatura ambiente, sin agitación durante 46 a 50 horas o hasta que se observó crecimiento en el pocillo de control de crecimiento.

Para determinar la CMI se realizaron lecturas espectrofotométricas a 450 nm utilizando el equipo Synergy HT (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, Estados Unidos). Luego, el valor del blanco de reactivos se le restó a los demás pocillos. Se tomó como el 100% de crecimiento al valor de densidad óptica del pocillo de control de crecimiento. De acuerdo con el método de referencia CLSI M38-A, como punto final se tomó 80% de inhibición respecto del control de crecimiento para los aislamientos de *F. solani* y 50% de inhibición para las levaduras control. Por tanto, el valor de la CMI fue la concentración

del último pocillo (de izquierda a derecha) con un valor de densidad óptica menor que 20% o que 50% del control de crecimiento, respectivamente.

Análisis estadístico

Para analizar los resultados obtenidos se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 19 (SPSS Inc., Chicago, Ill., Estados Unidos). Se determinó la media geométrica y el rango para las CMIs y se determinó la CMI_{50} y la CMI_{90} para cada antifúngico analizado.

RESULTADOS

Se incluyeron 29 aislamientos clínicos de *F. solani*, provenientes de onicomycosis. En los Cuadros 1 y 2 se observa la distribución de las CMIs de los 29 aislamientos. Los antimicóticos probados fueron: amorolfina, ciclopirox, itraconazol y terbinafina. Se encontró que la amorolfina tuvo la mayor actividad antifúngica (menor CMI) ya que 72% de los aislamientos analizados tuvieron CMIs ≤ 9 μ g/mL. El segundo lugar de actividad lo tuvo ciclopirox con CMIs ≤ 10 μ g/mL en 20.5% de los aislamientos. Por otro lado, la terbinafina tuvo la menor actividad antifúngica (mayor CMI) porque 97% de los aislamientos analizados tenía CMIs ≥ 64 μ g/mL. En el caso del itraconazol, todos los aislamientos tenían CMIs ≥ 16 μ g/mL.

DISCUSIÓN

La incidencia de onicomycosis ha aumentado en los últimos años como consecuencia del aumento de los pacientes inmunosuprimidos, del uso de calzado sintético y de la práctica de distintos deportes que favorecen la humedad del pie, entre otros,¹⁸ por lo que se han convertido en un serio problema de salud pública.¹⁹ Más aún, es de suma importancia resaltar que estas infecciones pueden ser la puerta de entrada para que los hongos penetren al torrente sanguíneo

Cuadro 1. Distribución de los aislamientos clínicos de *F. solani* (n=29) según su concentración mínima inhibitoria (CMI)

CMI (µg/mL)	Porcentaje de aislamientos (%)			
	Amorolfina	Ciclopirox	Itraconazol	Terbinafina
0.13	3.4	0.0	0.0	0.0
0.19	6.9	0.0	0.0	0.0
0.25	6.9	0.0	0.0	0.0
0.38	6.9	0.0	0.0	0.0
0.50	13.8	0.0	0.0	0.0
0.75	6.9	0.0	0.0	0.0
1.00	3.4	3.4	0.0	0.0
1.50	3.4	0.0	0.0	0.0
2.00	3.4	0.0	0.0	0.0
3.00	0.0	3.4	0.0	0.0
4.00	3.4	0.0	0.0	3.4
8.00	3.4	10.3	0.0	0.0
9.00	10.3	0.0	0.0	0.0
10.00	0.0	3.4	0.0	0.0
16.00	0.0	69.2	100.0	0.0
24.00	0.0	3.4	0.0	0.0
32.00	0.0	6.9	0.0	0.0
64.00	27.9	0.0	0.0	96.6

Cuadro 2. Patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislamientos clínicos de *F. solani* (n=29)

Antifúngico	CMI (µg/mL)			
	CMI promedio	Intervalo	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Amorolfina	19.30	0.13-64.00	1.25	64.00
Ciclopirox	15.40	1.00-32.00	16.00	20.00
Itraconazol	16.00	NA	16.00	16.00
Terbinafina	61.90	4.0-69.00	64.00	64.00

CMI: concentración mínima inhibitoria; NA: no aplica.

y causen infecciones sistémicas. Por ejemplo, Nucci y colaboradores describieron una serie de 21 pacientes diagnosticados con fusariosis invasiva, internados en la Unidad de Hematolo-

gía del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil, de los que 14 tuvieron lesiones en las uñas y la piel causadas por *Fusarium* spp. Además, reportaron que las infecciones sistémicas, cuyo foco primario fue una infección cutánea causada por este hongo, aumentaron en seis veces su incidencia del año 2000 a 2010.²⁰

El tratamiento de las onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos no está estandarizado y la tasa de curación reportada es relativamente baja,²¹ ya que estos hongos suelen ser resistentes a la mayor parte de los antifúngicos prescritos rutinariamente.²² Además de la resistencia a los antifúngicos, otros factores que dificultan el tratamiento de estas infecciones son las características propias de las uñas, ya que tienen un crecimiento lento, así como poca vasculatura, lo que dificulta la penetración y disponibilidad de los tratamientos tópicos y orales.²³

Fusarium es uno de los hongos filamentosos no dermatofitos aislados con más frecuencia de uñas. Aunque normalmente este hongo se ha estudiado como un fitopatógeno,²⁴ en la actualidad son varias las especies que se han reconocido como patógenos de seres humanos. Entre ellas podemos mencionar a *F. solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioides*, *Fusarium proliferatum*, el primero es el aislado con más frecuencia.^{20,25-27} Por ejemplo, en Colombia, 65% de los aislamientos de *Fusarium* pertenecían a la especie *F. solani*, 33% a *F. oxysporum* y 2% a *F. verticillioides*. Además, 63.5% de estos pacientes ya habían sido tratados con antifúngicos previamente.²⁶ Respecto a los síntomas, *F. solani* también es el principal responsable de causar fusariosis invasiva²⁰ y *F. oxysporum* tiende a producir infecciones crónicas en uñas.²⁴ Este último también se ha reportado como agente etiológico de onicomicosis en recién nacidos, como producto de una infección placentaria que tenía la madre durante el parto.²⁸

Debido a que *F. solani* es el hongo filamentosos no dermatofito más aislado en Costa Rica²⁵ y se ha reportado que este género tiene una CMI promedio para el fluconazol mayor de 64 µg/mL,²² este estudio pretendió determinar el perfil de susceptibilidad *in vitro* que tienen los aislamientos de este hongo ante dos antifúngicos de administración sistémica: itraconazol y terbinafina y dos de aplicación tópica: amorolfina y ciclopirox. Estos antifúngicos son los que más se recetan a los pacientes con onicomiosis. La terbinafina y amorolfina tienen carácter lipofílico, lo que se manifiesta como alta afinidad a los tejidos y una vida media alta.^{29,30} El itraconazol tiene menor toxicidad que otros azoles, por su alta especificidad hacia la enzima que sintetiza el ergosterol de las membranas fúngicas.¹⁴ Aunque el tratamiento tópico se ha descrito como menos efectivo que el oral,³¹ los estudios demuestran que ciclopirox tiene CMI menor de 4 µg/mL contra dermatofitos y otros hongos como *Candida* sp, *Aspergillus* sp y *Scopulariopsis brevicaulis*.³²

Los antifúngicos sistémicos ensayados fueron los que tuvieron la menor actividad antifúngica *in vitro* contra *F. solani*. Todos los hongos analizados fueron resistentes al itraconazol (CMI >16 µg/mL), lo que es congruente con lo reportado en Argentina, China, Estados Unidos y España.^{21,22,33,34} Se han descrito distintos mecanismos de resistencia al itraconazol en mohos no dermatofitos como *Aspergillus*. Por ejemplo, las mutaciones en la C-14- α -lanosterol desmetilasa evitan la unión del fármaco con esta enzima, pero no la unión con el lanosterol, por lo que se continúa sintetizando el ergosterol. Estos experimentos no se han realizado con *Fusarium*; sin embargo, no hay razones para descartar este tipo de adaptación.³⁵

En cuanto a la terbinafina nuestros aislamientos se comportaron como los de Argentina, puesto que Córdoba y colaboradores²¹ también encontraron CMI >64 µg/mL. En un estudio realizado

en China se reportaron valores >8 µg/mL;²² sin embargo, hay que aclarar que ellos utilizaron un rango de terbinafina de 0.25 a 8 µg/mL, por lo que es muy probable que si se hubieran usado concentraciones más altas, los resultados de su estudio habrían coincidido con los mencionados anteriormente. Al igual que en el caso del itraconazol, la resistencia a la terbinafina se produce por mutaciones en la enzima blanco que inhiben su unión con el fármaco. Mukherjee y colaboradores³⁶ analizaron una cepa de *T. rubrum* aislada de un paciente, antes y después del tratamiento y encontraron una mutación en el gen que codifica por la escualeno epoxidasa, la cual proponen que se relacionaría con disminución en la afinidad del fármaco por su sitio blanco.^{36,37}

En la actualidad el tratamiento combinado en lugar de las monoterapias ha comenzado a ser cada vez más prescrito, sobre todo en circunstancias en las que posterior a múltiples terapias, no se ha logrado la curación de los casos, o en los que las micosis han alcanzado niveles muy graves y avanzados. En la onicomiosis por *Fusarium* se receta como tratamiento combinado itraconazol y terbinafina; sin embargo, se ha reportado baja actividad del tratamiento.^{13,38-40} En un estudio realizado en Italia, se reportó que la tasa de curación de los pacientes infectados con este hongo fue de 40%. La curación del cuadro clínico aumentó a 68% luego de la adición de ciclopirox al esquema terapéutico.³⁸ Nuestros hallazgos fueron concordantes con el estudio de Gianni y colaboradores,¹ ya que los antifúngicos tópicos mostraron la mayor actividad en el ensayo. La amorolfina fue el antifúngico que tuvo los mejores resultados porque 72% de los aislamientos analizados tuvieron CMI $\leq$ 9 µg/mL, mientras que el segundo lugar de actividad lo tuvo ciclopirox con CMI $\leq$ 10 µg/mL en 20.5% de los aislamientos. Con estos resultados, podría decirse que el tratamiento tópico sería el mejor, ya que con él se obtuvo la mayor actividad

antifúngica. A esto se suma el hecho de que no se producen efectos adversos sistémicos ni hay interacción con otros fármacos que el paciente esté consumiendo. Sin embargo, se ha reportado que su prescripción en monoterapia sólo logra una tasa de curación mínima, por lo que se hace necesaria la administración de tratamientos combinados con antifúngicos orales. Los resultados obtenidos *in vitro* no suelen ser reflejados *in vivo* fácilmente, ya que las pruebas de sensibilidad se realizan en una atmósfera artificial, que tiene poca o ninguna relación con las complejas interacciones que ocurren entre el hongo y el huésped, ya que deben tomarse en cuenta los factores fisiológicos del cuerpo humano y las propiedades farmacológicas del antifúngico.⁴¹

Al realizar pruebas de sinergismo, adición, antagonismo o no efecto de la combinación de antifúngicos, Li y colaboradores²² describieron antagonismo en 52% de las cepas de *Fusarium* analizadas cuando se probó terbinafina y fluconazol. Además, encontraron sinergismo al combinar anfotericina B e itraconazol o terbinafina en 81 y 84%, respectivamente. Por último, la terbinafina y el itraconazol no mostraron diferencias estadísticamente significativas al aplicarse de manera combinada o individual.^{22,42,43} Un caso *in vivo* demostró la curación de una fusariosis diseminada aplicando anfotericina B más itraconazol.³⁸ Sin embargo, la anfotericina B es un medicamento prescrito para tratar micosis sistémicas y no se administra para el tratamiento de uñas.

En algunos estudios en dermatofitos, como el de Avner y colaboradores,⁴⁴ se describe la combinación de terbinafina oral y de ciclopirox tópica como tratamiento seguro y eficaz, ya que acorta el tiempo de curación en comparación con la administración de terbinafina sola. En otro estudio realizado en 2007, Baran y colaboradores⁴⁵ concluyeron que el tratamiento de amorolfina

tópica y de terbinafina oral era mucho más eficaz que el tratamiento que sólo incluía terbinafina oral. Asimismo, en 2002, Llambrich y Lecha⁴¹ compararon en hongos dermatofitos la administración de amorolfina a 5% (24 semanas) con itraconazol oral (12 semanas) contra itraconazol oral (12 semanas); se obtuvieron tasas de curación clínica y micológica a las 24 semanas de tratamiento de 94% con la combinación vs 69% con el tratamiento oral único. Estos ensayos clínicos en conjunto muestran resultados más favorables con el tratamiento combinado tópico y oral que con los tratamientos orales únicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes estudiados estaban infectados con dermatofitos y no con *Fusarium*. Por tanto, recomendamos como futuras líneas de investigación el análisis *in vitro* del tratamiento combinado contra distintos aislamientos de *Fusarium*.

Debido a que los datos clínicos de la onicomiosis no nos indican cuál es el agente etiológico, debe insistirse en la importancia de que el médico tratante envíe a los pacientes al laboratorio para que se identifique al agente etiológico responsable de la infección y, con base en esa información, se prescriba el tratamiento más adecuado. Los tratamientos prescritos para tratar onicomiosis causadas por *F. solani* no aseguran la curación total del padecimiento porque este hongo ha desarrollado mecanismos de resistencia que lo hacen poco susceptible a estos fármacos, por lo que los tratamientos combinados son una buena opción. Lo ideal sería lograr que el esquema terapéutico prescrito sea de bajo costo, sus efectos adversos sean leves, además, que permita acortar la duración del tratamiento, lograr mejores resultados y reducir las recaídas posteriores.⁴⁶

REFERENCIAS

1. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. *Mycoses* 2000;43:29-33.

2. Campbell AW, Anyanwu EC, Moran M. Evaluation of the drug treatment and persistence of onychomycosis. *Sci World J* 2004;31:760-777.
3. Bokhari MA, Hussain I, Jahangir M, Haroon TS, Aman S. Onychomycosis in Lahore, Pakistan. *Inter J Dermatol* 1999;38:591-595.
4. Drake LA, Sher RK, Smith EB, Faich GA, et al. Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Derm* 1998;38:702-704.
5. Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses* 2004;47:131-135.
6. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;148:402-410.
7. Salas I, Chaves O. Agentes de onicomicosis en Costa Rica. *Rev Cost Cien Med* 2004;25:43-47.
8. Khoury H, Ball NJ. Disseminated fusariosis in a patient with acute leukemia. *Br J Haematol* 2003;148:402-410.
9. Bigley VH, Duarte RF, Gosling RD, Kibbler CC, et al. *Fusarium dimerum* infection in a stem cell transplant recipient treated successfully with voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:815-817.
10. Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungemia in immunocompromised patient. *Clin Microb Infect* 2004;10:499-501.
11. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Fatal hyalohyphomycosis following onychomycosis in an immunocompromised patient. (Extraordinary case report). *Am J Dermatopathol* 1996;18:196-198.
12. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect Rev* 2004;10:67-75.
13. Carrillo AJ, Tur C, Hernández JM, Santos P y col. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Mycol* 2010;27:49-56.
14. Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with tropical. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:605-615.
15. Bader M, Khatib-Jafri A, Krueger T, Kumar V. *Fusarium* osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis* 2003;38:591-595.
16. Dornbusch HJ, Buzina W, Summerbell RC, Lass-Flörl C, et al. *Fusarium verticillioides* abscess of the nasal septum in an immunosuppressed child: case report and identification of the morphologically atypical fungal strain. *J Clin Microbiol* 2005;43(4):1998-2001.
17. 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>
18. Salas I, Gross N, Carrillo-Dover P. Onicomicosis por hongos fuliginosos. *Rev Cost Cien Med* 2009;51:241-244.
19. Escobar M, Carmona J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:6-10.
20. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;19(10):1567-1572.
21. Córdoba S. Onicomicosis: diagnóstico y manejo terapéutico. *Nuevadermis Rev* 2006;4:8-15.
22. Li L, Wang Z, Li R, Luo S, Sun X. *In vitro* evaluation of combination antifungal activity against *Fusarium* species isolated from ocular tissues of keratomycosis patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:724-728.
23. Del Rosso, J. The Role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:10-18.
24. Chithra V, Rao T, Sathiyavathy K, Suseela K, Binoy K. Onychomycosis due to *Fusarium oxysporum*. *The Internet J Infect Dis* 2008;7(2). Disponible en <http://ispub.com/IJID/7/2/12694>
25. Salas I, Gross NT. Agentes etiológicos de onicomicosis diagnosticadas en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. *Act Méd Costarric* 2012;54:114-118.
26. Castro-López N, Casas C, Sopo L, Rojas A, et al. *Fusarium* species detected in onychomycosis in Colombia. *Mycoses* 2009;52:350-356.
27. Hattori N, Shirai A, Sugiura Y, Li W, et al. Onychomycosis caused by *Fusarium proliferatum*. *Br J Dermatol* 2005;153:647-649.
28. Carvalho VO, Vicente VA, Werner B, Gomes RR, et al. Onychomycosis by *Fusarium oxysporum* probably acquired in utero. *Med Mycol Case Rep* 2014;6:58-61.
29. Faergemann J, Zehender H, Denouël J y Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250mg terbinafine orally once per day for four weeks. *Act Derm Venereol* 1993;73:305-309.
30. Katz HI. How should managed care treat onychomycosis? *Am J Manag Care* 1998;4:1471-1479.
31. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, Linares M, et al. Onychomycoses caused by non-dermatophytic filamentous fungi in Cadiz. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:319-324.
32. Bohn M, Kraemer, K. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *Am Ac Derm* 2000;43:57-69.
33. Sabatelli F, Patel R, Mann P, Mendrick C, 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;50:2009-2015.
34. Quindós G, Carrillo G, Eraso E, Cantón E, Pemán J. Actividad antifúngica *in vitro* de voriconazol: nuevos datos después de la experiencia clínica. *Rev Iberoam Microbiol* 2007;24:198-209.

35. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125:3-13.
36. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, et al. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:82-86.
37. Leber R, Fuchsbichler S, Schweighofer N, Pitters, E, et al. Molecular mechanism of terbinafine resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3890-3900.
38. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by non-dermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:217-224.
39. Gupta AK. Treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the United States. A pharmaco-economic analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000;92:272-286.
40. Verrier J, Bontems O, Baudraz-Rosselet F, Manod M. Oral terbinafine and itraconazole treatments against dermatophytes appear not to favor the establishment of *Fusarium* spp. in nail. *Dermatology* 2014;228:225-232.
41. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las oniconicosis. *Rev Iberoam Micol* 2000;19:127-129.
42. Ortoneda M, Capilla J, Javier-Pastor F, Pujol I, Guarro J. *In vitro* interactions of licensed and novel antifungal drugs against *Fusarium* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:69-71.
43. Rothe A, Seibold M, Hoppe T, Seifert H, et al. Combination therapy of disseminated *Fusarium oxysporum* infection with terbinafine and amphotericin B. *Ann Hematol* 2003;83:394-397.
44. Avner S, Nir N, Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:327-330.
45. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: Part I. *J Dermatolog Treat* 2008;19:72-81.
46. Jaiswal A, Sharma RP, Garg AP. An open randomized comparative study to test the efficacy and safety of oral terbinafine pulse as a monotherapy and in combination with topical ciclopirox olamine 8% or topical amorolfine hydrochloride 5% in the treatment of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:393-396.

XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología

Centro de Convenciones, Querétaro, Qro. 22-26 de mayo de 2018

