

DERMATOFITOSIS. ETIOLOGIA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIFUNGICA “IN VITRO” EN TRES CENTROS HOSPITALARIOS DE SANTIAGO (CHILE)

(Dermatophytoses: Etiology and antifungal susceptibility in vitro in three hospital centers of Santiago (Chile))

Diaz M.C¹.; Roessler P².; Fich F.³;
Gómez O.⁴; Ostornol P⁵.; Pérez L⁶.

1.- Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Fac de Medicina, U de Chile. 2.- Alumna Prog Magister en Ciencias Biomédicas. 3.- Servicio de Dermatología, Hosp San Borja Arriarán. 4.- Serv. Dermatología, Hosp. Clínico U.Chile, 5.- Alumno Tecnología Médica, 6.- Serv. Dermatología Félix Bulnes.

Palabras clave: Dermatofitos, etiología, susceptibilidad antifúngicos

Key words: Dermatophytoses, etiology, antifungal susceptibility

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la frecuencia de dermatofitos en lesiones sospechosas de micosis y evaluar su susceptibilidad “in vitro” frente a Clotrimazol (CLZ), Itraconazol (ITZ), Griseofulvina (GRI), Fluconazol (FCZ) y Terbinafina (TBF), se recolectaron 175 muestras (piel, pelo y uñas) y datos epidemiológicos de cada paciente.

El diagnóstico micológico se realizó mediante: un examen directo con KOH al 20% y cultivo en agar Sabouraud y Lactrimel, incubados a 25° y 37° por 21 días. La susceptibilidad “in vitro” se realizó por el método de microdilución en caldo según recomendaciones NCCLS (documento M38-P), determinándose CIM⁵⁰ y CIM⁹⁰.

El examen directo fue positivo en el 73,7% (n=129) de las muestras y el cultivo en 66,3% (n=116), aumentando a un 80,6% (n=141) al usar ambas técnicas. Los agentes aislados correspondieron a *Trichophyton rubrum* (81%), *T. mentagrophytes* (14,7%) y *Microsporum canis* (4,3%). En 110 cepas, la CIM⁵⁰ para FCZ fue 0,25 µg/mL y 0,03 µg/mL para GRI, ITZ, CLZ y TBF. La CIM⁹⁰ de FCZ fue 2,0 µg/mL, 0,12 µg/mL para ITZ y 0,06 µg/mL para CLZ, GRI y TBF.

En general, los antifúngicos probados fueron activos frente a las cepas aisladas, excepto 2 cepas que mostraron CIM elevadas para ITZ.

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the frequency of dermatophytes in lesions being suspicious of mycoses and to evaluate its susceptibility in vitro to the following drugs: Clotrimazol (CLZ), Itraconazol (ITZ), Griseofulvine (GRI), Fluconazol (FCZ) and Terbinafine (TBF). One hundred seventy five samples were collected (skin, hair and nails) and the epidemiological information of each patient was recorded.

The mycological diagnosis was carried out by means of a direct exam with 20% KOH and a culture in Sabouraud and Lactrimel agar, incubated at 25 and 37°C for 21 days. The susceptibility “in vitro” was developed by the microdilution in broth method, according to the NCCLS recommendations (document M38 - P) and the CIM⁵⁰ and CIM⁹⁰ were determined.

The direct exam was positive in 73,7% of the samples and the culture in 66,3%, increasing to 80,6% when using both techniques. The isolated agents corresponded to *Trichophyton rubrum* (81%), *T. mentagrophytes* (14,7%) and *Microsporum canis* (4,3%). In 110 of the strains studied, the CIM⁵⁰ was 0,25 µg/mL for FCZ and 0,03 µg/mL for GRI, ITZ, CLZ and TBF. The CIM⁹⁰ was 2,0 µg/mL for FCZ, 0,12 µg/mL for ITZ and 0,06 µg/mL for CLZ, GRI and TBF.

In general, the antifungal drugs tested proved active in front of the isolated strains, except for two that showed high CIM for ITZ.

INTRODUCCION

Los dermatofitos son un grupo especial de hongos filamentosos estrechamente relacionados que afectan tejidos queratinizados, causando infecciones superficiales en humanos a nivel de piel, pelo y uñas (**dermatofitosis**). Estas infecciones han cobrado importancia en el último tiempo debido al aumento de pacientes inmunodeprimidos (Virgili *et al.*, 1999, 2002; Millikan, 2001; Kumarasamy *et al.*, 2000 Wright, 1997; Zeldis, 1996; Aly & Berger, 1996; Levy 1997, Johnson, 2000; Luque *et al.*, 2001; Korting *et al.*, 1993), en los que además, se puede observar formas clínicas atípicas y / o profundas de estas micosis (Franco 2001; King *et al.*, 1996). Estos agentes pertenecen a 3 géneros : **Microsporium**, **Trichophyton** y **Epidermophyton** y a pesar del carácter cosmopolita de sus integrantes, se han observado variaciones en la presencia de determinadas especies en las distintas zonas geográficas a través del tiempo. (Weitzman & Summerbell, 1995)

Las dermatofitosis no constituyen una patología con peligro de muerte, sin embargo continúan siendo un importante problema de salud pública (Bending 2002; Heikkila *et al.*, 1995). Los médicos generales y dermatólogos, se ven enfrentados a diario con ella, ya sea por su sintomatología o por el daño estético que producen.

En Chile , estas micosis no son una enfermedad de notificación obligatoria, lo que dificulta tener un conocimiento real de su incidencia y prevalencia, salvo por diversos trabajos que se realizan en forma periódica en grupos seleccionados de población. Los dermatofitos aislados con mayor frecuencia corresponden a **Trichophyton rubrum**, **Trichophyton mentagrophytes** y **Microsporium canis** (Fich *et al.*, 1981; Diaz *et al.*, 1987, 1995; Zaror *et al.*, 1982; Piontelli *et al.*, 1991; Muñoz *et al.*, 1980; Benavides, 1991). En las onicomicosis aparecen además en forma importante, especies del género **Candida**, por tanto, frente a una lesión ungueal, es imprescindible realizar cultivo del material de la uña ya que sólo las onicomicosis causadas por dermatofitos responden al tratamiento con Griseofulvina y Terbinafina vía oral.

En años recientes, se han introducido a la práctica clínica, un número importante de agentes antifúngicos, seguros y altamente efectivos, como son Terbinafina, Itraconazol, Fluconazol y, más recientemente, Voriconazol y un nuevo triazol UR-9825. Además de las características farmacocinéticas de los antimicóticos usados, el éxito terapéutico depende de la habilidad de la droga para controlar el agente etiológico. Para predecir si un determinado antimicótico es capaz de erradicar los dermatofitos, podrían ser útiles las pruebas de susceptibilidad antifúngica

“in vitro” (Korting *et al.*, 1995). Actualmente existe un método de referencia para la susceptibilidad antifúngica “in vitro” “de las levaduras aprobado por la National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1997) ; documento M27 –A y se ha propuesto un documento para el estudio de la susceptibilidad de hongos filamentosos- M38-P(1998), pero este no incluye a los dermatofitos.

A pesar que se carece de un método de referencia estandarizado para el estudio de la susceptibilidad antifúngica “ in vitro “ de los dermatofitos ,varios autores han utilizado el método propuesto para hongos filamentosos con algunas modificaciones (M38-P) Ghannoum *et al.*, (2000) en USA, evaluaron la susceptibilidad “ in vitro” para 117 dermatofitos productores de onicomicosis, siendo todos ellos, en general, sensibles a los antifúngicos probados , destacándose la Terbinafina con una actividad significativamente mayor que el resto de los agentes .

Fernández-Torres *et al.*, (2001) en España estudiaron la susceptibilidad antifúngica de 508 cepas de dermatofitos correspondientes a 24 especies, contra 10 antifúngicos distintos; en general, con la excepción de Fluconazol y G-1, todos mostraron ser altamente efectivos. El conocer el patrón de susceptibilidad de nuestros dermatofitos, permitirá al clínico seleccionar los fármacos adecuados y evitar fracasos y terapias inoperantes.

Los objetivos de este estudio fueron : Evaluar el rendimiento de las técnicas empleadas en el diagnóstico, determinar la frecuencia de los dermatofitos en tres áreas geográficas de Santiago según localización de las lesiones, analizar la relación entre las dermatofitosis y factores epidemiológicos asociados (sexo, edad y condiciones de riesgo) y evaluar la susceptibilidad “ in vitro” de los dermatofitos aislados frente a los antifúngicos de uso habitual en nuestro país: Fluconazol, Itraconazol, Terbinafina, Griseofulvina y Clotrimazol.

MATERIALES Y METODOS

1.- Población estudiada. Durante un período de 3 meses (Octubre a Diciembre de 2001), se recolectaron 175 muestras clínicas a partir de lesiones de piel (n=77) , cuero cabelludo (n= 5) y uñas (n= 93) sugerentes de micosis, en pacientes (100 sexo masculino y 75 sexo femenino) que consultaron en los servicios de Dermatología del Hospital San Borja Arriarán (área centro de Santiago; n=53) Hospital José Joaquín Aguirre (área norte; n=117) y Hospital Félix Bulnes (área occidente; n=5), cuyas edades fluctuaban entre rangos : menores de 14 años y mayores de 61 años. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían recibido tratamiento antifúngico sistémico los 30 días previos o tópico los 15 días previos.

2.- Recolección de las muestras. Las lesiones de piel y uñas se recolectaron en los servicios de Dermatología mediante bisturí estéril, previa desinfección del área afectada con alcohol 70% y las de pelo con una pinza depilatoria y raspado de los bordes de la lesión y fueron enviadas al Laboratorio de Micología, Programa de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Para cada paciente incluido en el estudio, se llenó una ficha epidemiológica con los siguientes datos: localización de las lesiones, sexo, edad y antecedentes mórbidos.

El cálculo muestral, se basó en el diseño de un estudio descriptivo utilizando el Software Epiinfo 6.0. y se definió un nivel de confianza del 95%.

3.- Examen micológico. A todas las muestras se les realizó un examen micológico directo con KOH al 20 % y cultivo en Agar Sabouraud y Lactimel, ambos adicionados de Cloramfenicol (500 mg/Lt) e incubados a 25° C y 37° C por un período entre 7 y 21 días. La identificación de los dermatofitos se realizó en base al manual de Rebell & Taplin (1974) y de Hoog G. *at al.*, (2000).

4.- Pruebas de susceptibilidad “in vitro”

a) Organismos. Los dermatofitos ya identificados a nivel de especie se subcultivaron en agar avena, medio de cultivo ideal para estimular la proliferación conidial, durante 7 días a temperatura ambiente. Se utilizó 2 cepas ATCC (American Type Culture Collection; Rockville, Md) como controles de calidad: *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Paecilomyces variotii* ATCC 22319.

b) Medio de cultivo. Se utilizó el medio RPMI 1640 (Gibco) con L-glutamina y sin bicarbonato de sodio tamponado a pH 7.0 con 0.165 M de ácido morfolinopropano sulfónico (MOPS) siguiendo la técnica propuesta por NCCLS.

c) Agentes antifúngicos. Se usó cuatro drogas antifúngicas en polvo obtenidas de los siguientes laboratorios: Griseofulvina (Laboratorio Chile), Fluconazol (Pfizer), Itraconazol (Janssen), Terbinafina (Novartis) y Clotrimazol (Laboratorio Chile).

d) Dilución de los antifúngicos. Las diluciones se prepararon de acuerdo al documento M27A del NCCLS. El Fluconazol se diluyó en agua y el rango de las concentraciones varió entre 64 µg/mL y 0,13 µg/mL. Terbinafina, Griseofulvina y Clotrimazol se diluyeron en dimetilsulfóxido al 100%, con diluciones entre 16 µg/mL y 0,03 µg/mL, e Itraconazol con un rango entre 8 y 0.015 µg/mL.

e) Preparación del inóculo. Se preparó un inóculo standard. Las colonias subcultivadas en agar avena por 7 días a temperatura ambiente, se cubrieron con 1-2 ml de agua

destilada estéril. Posteriormente se raspó la superficie con la punta de una pipeta pasteur estéril, obteniéndose una suspensión turbia formada por conidios e hifas que se transfirió a otro tubo estéril, se dejó sedimentar por 3-5 minutos, el sobrenadante se transfirió a otro tubo y se agitó en un vortex por 15 segundos. El sobrenadante se ajustó espectrofotométricamente (long. de 530 nm) hasta obtener un tamaño de inóculo de 0.5-2.5 x 10³ conidios/mL.

f) Método. Prueba de microdilución en caldo. Se realizó en microplacas estériles de 96 pocillos con fondo plano por el método de referencia de la NCCLS M 27-A. En la columna 1, se agregó 100µL de RPMI, lo que sirve de control de esterilidad. Desde la columna 2 a la columna 11, se agregó 100 µL del inóculo, más 100 µL del antifúngico a diluciones seriadas. En la columna 12 se agregó 200 µL del inóculo, lo que sirve como control de crecimiento. Las concentraciones de fluconazol variaron entre 0,25 a 64 µg/mL, y para los otros antifúngicos entre 0,03 a 16 µg/mL.

g) Tiempo de incubación y temperatura. Las placas inoculadas se incubaron a una temperatura de 35° C por 4 días, leyéndose en forma visual a las 24, 48 y 72 hrs.

h) Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). La CIM se definió como el punto en el cual el organismo es inhibido en un 80% comparado con el crecimiento en el pocillo control de crecimiento. Para todas las cepas aisladas, se calculó la CIM promedio, el rango de CIM, la CIM 50 (50% de las cepas aisladas son inhibidas) y CIM 90 (90% de las cepas son inhibidas por el antifúngico).

i) Análisis Estadístico. El tamaño muestral fue calculado utilizando el Software Epiinfo 6 y el análisis estadístico con el Software Intercooled Stata 6.0 asumiéndose un nivel de confianza de 95%.

RESULTADOS

En el total de 175 muestras clínicas analizadas, 129 (73.7 %) fueron positivas al examen directo y 116 (66.2 %) al cultivo. La positividad de ambos métodos combinados asciende a 141 muestras (80.6 %) (Tabla 1).

Del total de las muestras positivas al examen directo y/o cultivo positivo (n=141), en 104 (73.8%) se

Tabla 1.- Examen micológico en 175 muestras de lesiones superficiales en tres hospitales.

	Examen directo		Cultivo		Examen directo y/o cultivo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivo	129	73,7	116	66,2	141	80,6
Negativo	46	26,3	59	33,8	34	19,4
Total	175	100	175	100	175	100

obtuvo un resultado positivo por ambos métodos, en 12 (8.5%) el examen directo fue negativo confirmándose la sospecha clínica por el cultivo y en 25 casos (17.7%) el examen directo fue positivo y el cultivo negativo.

En piel y uñas el agente más aislado correspondió a *Trichophyton rubrum* (80 y 90 % respectivamente), seguido de *Trichophyton mentagrophytes*. En muestras de cuero cabelludo el único agente aislado correspondió a *Microsporum canis* (Tabla 2). No hubo diferencia significativa en las especies aisladas según sexo ($p>0.05$) (Tabla 3). En relación a edad, se observa una mayor afec-

Tabla 2.- Distribución de los agentes aislados en 116 pacientes con cultivo positivo según localización de las lesiones.

Especie	Piel		Cuero cabelludo		Uñas		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>T.rubrum</i>	48	80	0	0	46	90,2	94	81
<i>T.menta</i>	12	20	0	0	5	9,8	17	14,7
<i>M.canis</i>	0	0	5	100	0	0	5	4,3
Total	60	100	5	100	51	100	116	100

Tabla 3.- Distribución de 116 especies aisladas, según sexo

Especie	Mujeres		Hombres		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>T.rubrum</i>	44	83*	50	79,4	94	81
<i>T.menta</i>	7	13,2	10	15,8	17	14,6
<i>M.canis</i>	2	3,8	3	4,8	5	5,3
Total	53	100	63	100	116	100

* $p>0.05$

ción a mayor edad para el caso de *T. rubrum* pero esta tendencia resulta estadísticamente no significativa ($p>0.05$) por el escaso número de consultantes en el período de estudio. Para *T.mentagrophytes* no existe una tendencia clara según edad. La totalidad de *M. canis* se encuentra en menores de 14 años (Tabla 4).

La relación entre la localización de las lesiones y los factores asociados en 116 pacientes con cultivo positivo, permitió observar que en la tiña pedis plantar y la onicomicosis de uñas del pie se encontraron un mayor número de factores asociados, siendo la obesidad, el uso de zapatillas y la asistencia a gimnasios y piscinas los más comunes (Tabla 5). Sólo 2 pacientes eran VIH(+), ambos presentaban onicomicosis en uñas de los pies (Tabla 4).

Tabla 4.- Distribución de 116 especies aisladas, según edad

Especie	Rangos de edad									
	0-14		15-30		31-45		46-60		>61	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>T.rubrum</i>	5	50	31	86,1	27	84,4	22	75,9	9	100
<i>T.menta</i>	0	0	5	13,9	5	15,6	7	24,1	0	0
<i>M.canis</i>	5	50	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	10	100	36	100	32	100	29	100	9	100

Tabla 5.- Relación de localización de las lesiones versus factores asociados en 116 pacientes con cultivo positivo.

	Pedis		Uña mano		Uña pie		Corporis		Capitis	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Diabetes	2	(4,3)			7	(13,8)				
Ttms vasculares EEII*	2	(4,3)			5	(9,8)				
Obesidad	14	(29,8)	1	(16,6)	12	(23,5)				
Uso de esteroides	1	(2,1)								
Uso de zapatillas	32	(60,1)	1	(16,6)	23	(45)	7	(53,8)		
Gimnasios y piscinas	16	(34)	1	(16,6)	11	(21,6)	5	(38,5)		
Contacto con animales			2	(33,3)			2	(15,4)	4	(80)
VIH(+)					2	(4)				
Cultivo(+) según lesión	47		6		51		13		5	

(*) : Trastornos vasculares visibles de extremidades inferiores

Nota: La suma total de factores asociados es mayor a 116 ya que existen pacientes con más de una localización y con más de un factor asociado.

En relación a la susceptibilidad “in vitro” de las 110 cepas analizadas, se observa que los rangos de CIM para Fluconazol variaron entre 0.12 y 4.0 $\mu\text{g/mL}$, con una CIM⁹⁰ de 1.0 $\mu\text{g/mL}$. Para Itraconazol los rangos de CIM fueron <0.015 a 2.0 $\mu\text{g/mL}$ con una CIM⁹⁰ de 0.06. Griseofulvina presentó un rango que varió desde 0,03 a 1 $\mu\text{g/mL}$ con una CIM⁹⁰ de 0,06 $\mu\text{g/mL}$. Los rangos de CIM de Clotrimazol variaron 0,03 y 0,5 $\mu\text{g/mL}$, al igual que Terbinafina. La CIM⁹⁰ de Clotrimazol fue de 0,12 $\mu\text{g/mL}$ y la de Terbinafina de 0,06 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 6).

DISCUSION

Del análisis global del rendimiento de las pruebas diagnósticas utilizadas podemos observar mayor positividad para el examen directo que para el cultivo. Esta diferencia puede deberse a la toma de la muestra o a pacientes que hayan estado en tratamiento antimicótico previo no reconocido, así como también al alto número de onicomicosis, en las que no se logra el aislamiento del hongo en el cultivo (Elewski 1998; Piérard et al., 1996;

Tabla 6.- CIM50 y CIM90 de los dermatofitos frente a Fluconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Griseofulvina y Terbinafina

Especie (n)	Agente antifúngico	Rango	CIM (ug/mL)	
			50%	90%
T.rubrum (91)	Fluconazol	0,12-4,0	0,12	1
	Itraconazol	0,015-2	0,03	0,06
	Clotrimazol	0,03-0,5	0,03	0,06
	Griseofulvina	0,03-1	0,03	0,06
	Terbinafina	0,03-0,5	0,03	0,06
T.menta. (15)	Fluconazol	0,12-0,5	0,12	0,5
	Itraconazol	0,015-0,12	0,03	0,06
	Clotrimazol	0,03-0,12	0,03	0,06
	Griseofulvina	0,03-0,12	0,03	0,06
	Terbinafina	0,03-0,06	0,03	0,06
M.canis (4)	Fluconazol	0,25-1	0,25	1
	Itraconazol	0,015-0,12	0,015	0,12
	Clotrimazol	0,03-0,12	0,03	0,12
	Griseofulvina	0,03-0,12	0,06	0,12
	Terbinafina	0,03-0,06	0,03	0,06
Total dermatofitos	Fluconazol	0,12-4	0,12	1
	Itraconazol	0,015-2	0,03	0,06
	Clotrimazol	0,03-0,5	0,03	0,12
	Griseofulvina	0,03-1	0,03	0,06
	Terbinafina	0,03-0,5	0,03	0,06

CIM 50: concentración que inhibe el 50% de los organismos.

*CIM 90: inhibe el 90% de todos los microorganismos.

Apt et al., 1999). La positividad del examen directo es mayor a lo descrito en estudios previos (Zaror et al., 1974; Fich et al., 1981; Díaz et al., 1987) y similar a lo descrito en la literatura extranjera (Khosa et al., 1981; Perera & Perera, 1993). La positividad asciende a 80,6 % si consideramos ambas técnicas, por lo que es necesario recurrir al examen directo y al cultivo.

Trichophyton rubrum continúa siendo el agente más frecuentemente aislado, seguido de *Trichophyton mentagrophytes*. Estos resultados son similares a lo publicado en la literatura nacional (Zaror et al., 1982; Sammann et al., 1992; Perez & Rivera, 2001) y extranjera (Gentles & Scott, 198; Tasic et al., 2001; Mezzari, 1998; Agarwalla, et al., 2001; Santos et al., 1997). El bajo porcentaje de aislamiento de *Microsporum canis* se explicaría por el escaso número de pacientes consultantes con tinea capitis, sin embargo, *M. canis* es un agente reportado con frecuencia en estudios nacionales citados anteriormente. Entre las distintas localizaciones sigue siendo la tinea pedis la plantar y la tinea unguium las de mayor frecuencia por uso de diferentes tipos de calzado, especialmente las zapatillas y el deporte.

A pesar que no se dispone de un método de referencia para evaluar la susceptibilidad antifúngica de los dermatofitos, en los últimos años se han realizado varios estudios que han mostrado variaciones considerables en los resultados. La CIM puede afectarse por cambios en el tamaño del inóculo, tiempo y temperatura de incubación, medio de cultivo y definición del punto final o valor de corte (Norris et al., 1999; Jessup et al., 2000). Norris et al., (1999), para establecer condiciones óptimas de crecimiento, observaron que el agar Sabouraud y el RPMI 1640 proporcionaban un crecimiento óptimo para todas las cepas probadas. En este mismo trabajo se concluye que RPMI era la mejor opción por ser un medio químicamente definido y no presentaba interferencia con los agentes antifúngicos, que la temperatura óptima de crecimiento era de 35°, con un período de incubación de 4 días y que el tamaño ideal del inóculo era de 10³ conidios/mL.

Posteriormente Jessup et al. (2000), utilizando las condiciones óptimas de crecimiento definidas por Norris et al. (1999), definieron que el agar cereal con avena (Heinz oatmeal cereal) era el mejor medio para la formación de conidios en los dermatofitos.

Del análisis de las CIM obtenidas en las condiciones antes mencionadas podemos observar que todas las cepas estudiadas mostraron buena sensibilidad a todos los antifúngicos de uso habitual en nuestro país, los resultados son similares a lo reportado en la literatura internacional. Fernández - Torres en España (2001), reporta una buena actividad "in vitro" de Terbinafina y Clotrimazol, en cambio la sensibilidad de Fluconazol variaba considerablemente entre las especies. Por otra parte, Ghanoum (2000), en un estudio realizado en USA, comunica que los 4 agentes antifúngicos probados, fueron activos a pesar de que varios aislamientos de *T. mentagrophytes* presentaron CIMs altas a Fluconazol; Terbinafina demostró una actividad "in vitro" mayor que los otros agentes. Arzeni en Italia (1998), también reporta una buena actividad de Terbinafina contra los dermatofitos aislados en la práctica clínica, cuyos rangos variaron entre 0.03 a 0.25 µg/mL. Nuestros hallazgos también concuerdan con otros autores como Barchiesi (2001), que usando un método de macrodilución en caldo reporta CIM⁵⁰ y CIM⁹⁰ de Itraconazol de 1 y 4 µg/mL respectivamente. Probablemente las diferencias observadas pueden atribuirse a las diferentes metodologías empleadas y a la inexistencia de protocolos estandarizados.

En general, todos los antifúngicos evaluados fueron 100% activos frente a los dermatofitos aislados, encontrándose sólo 2 cepas con una CIM más elevada (2 µg/mL) para Itraconazol y se puede concluir que las cepas chilenas presentan una buena sensibilidad. Sin embargo, es necesario realizar más estudios con gran número de cepas y comparaciones entre laboratorios para

lograr establecer una buena correlación entre la actividad in vitro de los antifúngicos con la evolución clínica del paciente.

Agarwalla, A.; Jacob, M.; Sethi, M.; Parija, S.; Singh, N. (2001). A clinico-mycological study of dermatophytes in Nepal. *J.Der.* 28:16-21

Aly, R. & Berger, T. (1996). Common superficial infectious in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis. Suppl.* 2: 5128-32

Apt, P.; Bofill, P.; Aspillaga, S.; Sazunic, I.; Oddo, D.; Gubelin, W. (1999). Onicomycosis: técnicas diagnósticas. *Rev. Chil. Der.* 15:100-110

Arzeni, D.; Barchiesi, F.; Compagnucci, P.; Cellini, A.; Simonetti, O.; Offidani, A.; Scalesi, G. (1998). *In vitro* activity of terbinafine against clinical isolates of dermatophytes. *Med. Mycol.* 36:235-237

Barchiesi, F.; Arzeni, D.; Camiletti, V.; Simonetti, O.; Cellini, A.; Offidani, A.; Scalesi, G. (2001). *In vitro* activity of posaconazole against clinical isolates of dermatophytes. *Journal of Clinical Microbiology*: 39: 4208-4209

Benavides, M.; Mondaca, X.; Olate, C.; Vogel, M.; Rodriguez, B. (1991). Diagnóstico de laboratorio de las dermatofitosis: experiencia de 10 años en el área occidente de Santiago. *Rev. Méd. Chile*; 119: 1029 – 1032

Bending, A. (2002). Fungal nail infections: far more than a aesthetic problem. *Br J. community Nurs.* 7: 254-9

De Hoog, G.S.; Guarro, J.; Gené, J. & Figueras, M.J. (2000). Atlas of clinical fungi. CBS Utrecht, Universitat Rovira i Virgili Reus.

Díaz, M.; Fich, F.; Salamanca, L.; Hering, M. (1987). Variaciones en la etiología de las micosis superficiales en dos servicios hospitalarios de la región metropolitana. *Rev. Méd. Chile* 115: 319-322

Díaz, M.; Fich, F.; Salamanca, L. (1990). Agentes etiológicos de micosis superficiales en un área de Santiago-Chile (1977-1987). *Boletín Micológico* 5:5-8

Díaz, M.; Díaz, M.C.; Garreaud, C. (1995). Frecuencia de dermatofitos en pacientes hospitalizados. *Rev. Chil. Infect* 12: 141-145

Elewski, B. (1998). Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 4:15-429

Franco, R. C. (2001). Deep dermatophytosis in a post transplant recipient. *Int. J. Dermatol.* 40:363-364

Fernández-Torres, B.; Carrillo, A. J. (2001). *In vitro* Activities of 10 Antifungal drugs against 508 dermatophyte strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2524-2528

Fich, F.; Díaz, M.C.; Moreno, I.; Salamanca, L. (1981). Dermatomycosis superficiales. *Rev. Méd. Chile.* 109:735-739

Gentles, J.C.; Scott, E. (1981). Superficial mycoses in the west of Scotland. *Scott. Med. J.* 26:328-35

Ghannoum, M.A.; Hajjeh, R.A. (2000). A large-scale North American Study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43: 641-648

REFERENCIAS

Heikkila, H. & Stubb, S. (1995). The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br. J. Dermatol.* 133: 699-703

Johnson, R.A. (2000). Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43s:135-42

Jessup, C.J. & Warner, J. (2000). Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: establishing a medium por inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. *J. Clin.Microbiol.* 38: 341-344

Kumarasamy, N.; Solomon, S.; Madhivanan, P.; Ravikumer, B.; Thyagarajan, S.P.; Levy, L. A. (1997). Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.* 87:546-50

King, D.; Cheever, L.W.; Hood, A.; Horn, T.D.; Rinaldi, M.G.; Merz, W.G. (1996). Primary invasive cutaneous *Microsporium canis* infections in immunocompromised patients. *J. Clin. Microbiol.* 34: 460-462

Khosa, R. K.; Girgla, H. S.; Hajini, G. H.; Sharma, B.M.; Singh, G.M. (1981). Study of dermatomycoses. *Int. J. Dermatol.* 20:130-132

Korting, H.C. & Ollert, M. (1995). Results of German Multicenter Study of Antimicrobial Susceptibilities of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* strains causing Tinea Ungium. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 39:1206-1208

Korting, H.C.; Blecher, P.; Stallmann, D.; Hamm, G. (1993). Dermatophytes on the feet of HIV-infected patients: frequency, species distribution, localization and antimicrobial susceptibility. *Mycoses* 36:271-274

Levy, L.A. (1997). Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J. Am. Peadiatr.* 87: 546-50

Luque, A.; Biasoli, M.; Sortino, M.; Lupo, S., Bussy R. (2001). Atypical tinea corporis causes by *Microsporium gypseum* in a subject with acquired immune deficiency syndrome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 15:374-5

National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1997). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard NCCLS document M27-A., Villanova, Pennsylvania.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1998). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Proposed Standard NCCLS document M38-P. Villanova, Pennsylvania.

Norris, H.A.; Elewski, B. E. & Ghannoum, M. A. (1999). Optimal growth conditions for the determination of the antifungal susceptibility of three species of dermatophytes with the use of a microdilution method. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40:S9-S13

Mezzari, A. (1998). Frequency of dermatophytes in the metropolitan area of Porto Alegre, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 40: 71-76

Millikan, L.E. (2001). Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis.* 68 : 6-14

Muñoz, M.; Benavides, M. & Berner, E. (1980.) Estudio de la tiña

- palmar en el área occidente de Santiago. Bol. Hosp. S.J. de Dios (Santiago). 27: 72-73
- Piérard, G.E.; Arrese, J.; De Doncker, P.; Piérard-Franchimont, C.** (1996). Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 34:273-7
- Perera, J. & Perera, C.** (1993). Fungal skin infections in a paediatric dermatology clinic. *Ceylon Med. J.* 38:75-77
- Piontelli, E.; Toro, M.A. & Jara, D.** (1991). Micosis superficiales en pacientes de servicios dermatológicos de la V Región: estudio de prevalencia en el periodo 1984-1989. *Boletín Micológico* 6: 63-68
- Pérez, M. & Rivera, N.** (2001). Agentes etiológicos de dermatomicosis aislados en pacientes de la ciudad de Concepción y comunas circunvecinas, Chile 1998-1999. *Rev. Chil. Tecnól. Méd.* 21:939-944
- Rebell, G. & Taplin, D.** (1974). Dermatophytes. Their recognition and identification. University of Miami press.
- Sammann, S.; Díaz, M.C.; Salamanca, L.; Prado, V.** (1992). Asociación de hongos y bacterias en lesiones intertriginosas de los pies. *Rev. Chile. Infect.* 3:183-188
- Santos, J.; Negri, C.; Wagner, D.; Philipi, R.; Nappi, B.; Coelho, M.** (1997). Some aspects of dermatophytoses seen at University Hospital in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 39:137-140
- Tasic, S.; Stojanovic, S. & Poljacki, M.** (2001). Etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis of onychomycoses. *Med. Pregl.* 54:45-51
- Virgili, A.; Zampino, M.R.; La Malfa, V.; Strumia, R.; Vedan, P.L.** (1999). Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients. *Dermatology* 199:31-34
- Virgili, A.; Zampino, M.R.; Mantovani, L.** (2002). Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am. J. Clin Dermatol.* 3:19-35
- Weitzman, I. & Summerbell, R.** (1995). The dermatophytes. *Clin. Microbiol. Rev.* 240-259
- Wright, S.W. & Johnson, R.A.** (1997). Human immunodeficiency virus in women: mucocutaneous manifestation. *Am. J. Clin. Dermatol.* 15:93-111
- Yesudian, P.** (2000). Dermatologic manifestations among human immunovirus patients in south India. *Int. J. Dermatol.* 39:192-5
- Zaror, L.; Moreno, I. & Frick, P.** (1982). Micosis superficiales en Valdivia, Chile. *Rev. Lat-amer. Microbiol.* 24:205-209
- Zeldis, J.B.** (1996). HIV-related skin diseases. *Lancet* 348:1511-1522