

## Agradecimientos

Los autores queremos agradecer a todo el personal que trabajó en el CITUC por todas sus contribuciones, y a los que aún hoy se encuentran presentes: creando, aportando, haciendo.

Correspondencia: CITUC-Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Campus de Bárbula. Escuela de Bioanálisis. Pabellón No. 3. Valencia. Venezuela.

Telf: 58 241 6004026 Email: dseijas@uc.edu.ve / cituc@uc.edu.ve

---

Gac Méd Caracas 2011;119(3):207-212

# Dermatomicosis en ancianos institucionalizados y estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos sistémicos

Drs. Marcos M. Lima<sup>1,2</sup>, Pedro Lanza<sup>3</sup>, Julman Cermeño<sup>3</sup>, Isabel Hernández<sup>3</sup>, Jean Piñerua<sup>3</sup>

e-mail: marcoslimamedical@hotmail.com

## RESUMEN

Se determinó la prevalencia de dermatomicosis en ancianos institucionalizados de Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela, y se evaluó la sensibilidad *in vitro* de los aislamientos clínicos a los antifúngicos itraconazol, fluconazol y terbinafina mediante el método de microdilución en medio líquido, recomendado por el Comité Internacional de Laboratorios Clínicos (M38-P), con algunas modificaciones. Los hongos fueron identificados mediante métodos tradicionales. Las levaduras se identificaron mediante pruebas bioquímicas, sistema Api 20 C AUX (Biomérieux SA®, France) y crecimiento en medio

de Staib. Se estudiaron 74 ancianos, todos recluidos en el Asilo "San Vicente de Paúl" y el Geriátrico "Carlos Fragachán" quienes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 63 y 98 años ( $80 \pm 8,4$  años), la mayoría eran hombres (73 %). Todos los pacientes tenían lesiones sugestivas de onicomosis en los pies. El único dermatofito aislado fue *Trichophyton rubrum* (n=2) el cual resultó sensible al Itraconazol, terbinafina y sensibilidad variable a fluconazol. Asimismo se logró aislar *Aspergillus niger* (n=5; 6,7 %) demostrándose sensible a terbinafina y fluconazol con sensibilidad variable a itraconazol. *Candida albicans* (n=3; 4,1 %) fue sensible a fluconazol, resistentes a itraconazol y variable a la terbinafina. *Aspergillus flavus* fue aislado en dos casos (2,7 %). Además de *Geomyces* sp, *Fusarium oxysporum* y *Pseudeurotium ovale*. Se concluye que existe una prevalencia baja de dermatomicosis en los ancianos institucionalizados de Ciudad Bolívar y que las lesiones clínicamente observadas son debidas a los cambios degenerativos propios de la edad.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida – Estado Mérida. Venezuela.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

<sup>3</sup>Departamento de Parasitología y Microbiología. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Ciudad Bolívar – Estado Bolívar. Venezuela.

*Palabras clave:* Ancianos. Dermatomicosis. Sensibilidad *in vitro*.

## SUMMARY

A study to determine prevalence of dermatomycosis in 74 institutionalized elderly patients was conducted in Ciudad Bolívar, state of Bolívar, Venezuela. Clinical isolates were assayed for *in vitro* sensitivity to itraconazole, fluconazole, and terbinafine using a slightly modified version of the microdilution method in liquid medium recommended by the International Committee of Clinical Laboratory (M38-P). Traditional methods were used to identify the fungi. The yeasts were identified by Api 20C AUX biochemical testing (bioMérieux SA®, France) and growth on Staib media. The elders, mostly men (73 %), from the "San Vicente de Paúl" Nursing Home and the "Carlos Fragachan" Geriatric Hospital, were aged between 63 and 98 ( $80 \pm 8.4$  years). All the patients, whose written consent was secured, had lesions suggestive of onychomycosis. *Trichophyton rubrum* was the only isolated dermatophyte ( $n=2$ ), which resulted sensitive to itraconazole and terbinafine, with variable sensitivity to fluconazole. *Aspergillus niger* ( $n=5$ ; 6.7 %) was sensitive to terbinafine and fluconazole with variable itraconazole sensitivity. *Candida albicans* ( $n=3$ ; 4.1 %) was fluconazole sensitive, resistant to itraconazole, and variable to terbinafine. *Aspergillus flavus* was isolated in two cases (2.7 %). *Geomyces sp.*, *Fusarium oxysporum*, and *Pseudeurotium ovale* were also isolated. It is concluded that there is a low prevalence of dermatomycosis among institutionalized elders in Ciudad Bolívar, and that the lesions clinically observed were due to degenerative changes naturally occurring with aging.

Keywords: Elders. Dermatomyosis. *In vitro* sensitivity

## INTRODUCCIÓN

Las dermatomicosis son frecuentes en la población de la tercera edad, y son ocasionadas principalmente por dermatofitos y otros hongos no dermatofíticos (1,2). En estas infecciones la reacción inflamatoria puede variar de leve a severa como consecuencia de la respuesta del huésped a los productos metabólicos del hongo, la patogenicidad de la especie, localización anatómica y factores ambientales locales (3).

Dado que existen diferentes especies de hongos causantes de dermatomicosis y no todas responden al mismo tratamiento, las pruebas de susceptibilidad antifúngica son de gran interés, ya que las mismas pueden ser utilizadas no solo con fines epidemiológicos y terapéuticos, sino también para el descubrimiento de nuevas drogas lo cual incrementa la relevancia clínica de estas pruebas (4).

Si bien es cierto que las pruebas de susceptibilidad antifúngica han sido desarrolladas durante la

última década, hoy en día se cuentan con estudios de susceptibilidad en la mayoría de los países del mundo (4); sin embargo, en Venezuela no se cuentan con estudios de susceptibilidad a los antifúngicos y no hay estudios que señalen la prevalencia de dermatomicosis en los ancianos de Ciudad Bolívar. Por ello, se realizó el presente estudio con el fin de conocer la prevalencia de dermatomicosis en esta población, y la sensibilidad *in vitro* de los hongos aislados a los antifúngicos sistémicos itraconazol, fluconazol y terbinafina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y transversal. La muestra estuvo constituida por 74 ancianos (74,7 % del universo), cuyo estado general de salud fue evaluado en base a la capacidad de realizar por sí solos las actividades de la vida cotidiana. Todos los ancianos seleccionados aceptaron voluntariamente ingresar en el presente estudio mediante consentimiento informado. Todos los datos clínicos y epidemiológicos fueron recogidos en una ficha diseñada para tal fin. A cada paciente se le realizó un examen directo y cultivo de las muestras de uñas y piel (escamas). Antes de obtener cada muestra de escamas, se limpiaron las lesiones con agua y jabón, posteriormente se empleó alcohol al 70 % para eliminar la grasa y sustancias cosméticas. Si se encontraban lesiones en los pies eritematoescamosas se raspó la parte más periférica de la lesión, con un bisturí estéril o con el borde de un portaobjeto limpio y desgrasado, recogiendo numerosas escamas (de 30 a 50), las cuales se conservaron en una cápsula de plástico especial para su recolección. En caso de lesiones vesiculosas, se cortó el techo de la vesícula o capa córnea con tijeras curvas: este material se conservó. En caso de lesiones de la uña, se tomaron muestras de la lámina ungueal y el surco periungueal según fuera el caso. Todos los pacientes evaluados se encontraban sin terapia antifúngica tópica o sistémica durante al menos 3 meses.

*Preparación de las muestras:* el material recogido (escamas o vesículas) fue sometido a un tratamiento de maceración y clarificación con hidróxido de potasio (KOH) al 20 % y 40 % con glicerina y azul de algodón, para obtener una mejor visualización de los elementos fúngicos, además cada muestra se sembró en placas de agar glucosado de Sabouraud con cicloheximida, agar Sabouraud cloranfenicol (Merk®) y DTM (Dermatophyte Test Medium) por duplicado.

*Identificación de especies:* la identificación del género y la especie fúngica se realizó según los siguientes criterios: morfología macroscópica y microscópica de las colonias, determinación de las características fisiológicas y uso del medio de identificación: empleo de tiamina en los medios de cultivo, prueba de ureasa, crecimiento en medio agar dextrosa maíz y fermentación de algunos carbohidratos, prueba de invasión del cabello *in vitro* y estudio de la forma sexual perfecta. La identificación de las levaduras se realizó mediante producción de clamidosporas, prueba del tubo germinativo, la utilización del sistema Api 20 C AUX (Biomérieux SA®, France) y crecimiento en medio de Staib.

El estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos sistémicos itraconazol (Janssen Research Foundation, Beerse, Bélgica), fluconazol (Pfizer, España) y terbinafina (Novartis, Basel, Suiza), fue realizado mediante el método de microdilución en medio líquido recomendado por el Comité Internacional de Laboratorios Clínicos (Documento M38-P) (5), por duplicado. Se empleó RPMI 1640 (Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo EE.UU) suplementado con 2 % de glucosa (Merck®), con una composición química bien definida (L-glutamina y sin bicarbonato sódico) y tamponado a pH 7 con ácido morfolino-propanilsulfónico orgánico (MOPS) 0,165 M (Sigma Chemical Company St. Louis, Mo EE.UU). Todos los antifúngicos ensayados fueron probados en una misma unidad estándar de actividad. Los rangos finales de las concentraciones de drogas empleadas fueron las siguientes: itraconazol: 0,0313 a 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , fluconazol: 0,125-64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y terbinafina: 0,001 a 0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Todos los antifúngicos se disolvieron en dimetil sulfóxido (Sigma®) a concentraciones 100 veces más alta (Stock) que la concentración de la prueba deseada y seguidamente en RPMI suplementado de glucosa al 2 % (1:100).

Determinación de la concentración mínima inhibitoria 50 (CMI<sub>50</sub>) y CMI<sub>90</sub> se definió como la menor concentración del antifúngico que inhiba el 50 % y 90 % respectivamente, del crecimiento fúngico, comparado con el pocillo de control de crecimiento (sin agente antifúngico) y el control de esterilidad.

Los puntos de corte fueron interpretados según el Comité Internacional de Laboratorios Clínicos (NCCLS), Documento M27-A (6) para levaduras frente a los antifúngicos itraconazol, fluconazol y terbinafina; ya que en la actualidad no se han

estandarizado los puntos de corte para hongos filamentosos incluyendo dermatofitos. Los puntos de corte utilizados fueron los siguientes: itraconazol: sensible  $\leq 0,125 \mu\text{g}/\text{mL}$ , susceptible dosis dependiente  $> 0,125 \leq 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$  y resistente  $> 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ; fluconazol sensible  $\leq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ , susceptible dosis dependiente  $> 8 \leq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  y resistente  $> 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Para terbinafina no están establecidos puntos de corte, por lo que se consideró la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> respectivamente.

*Análisis estadístico:* La media geométrica (media G) y los rangos de las CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de los antifúngicos fueron calculados para cada uno de los aislados ensayados. Se empleó estadística descriptiva. Los datos fueron analizados usando el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se evaluaron 40 (54,1 %) pacientes pertenecientes al Asilo “San Vicente de Paúl” y 34 (45,9 %) del Geriátrico “Carlos Fragachán”. En el Cuadro 1 se muestran las características epidemiológicas de la población estudiada. La edad estuvo comprendida entre 63 y 98 años con una media de  $80 \pm 8,4$  años, la mayoría eran hombres (73 %). El 77 % de los pacientes procedía del Estado Bolívar (77 %) y el 67,6 % de todos ellos se encontraban en buenas condiciones generales; sin embargo, la hipertensión arterial fue el antecedente personal más frecuente (21,6 %).

El síntoma predominante fue prurito (54,1 %) y en cuanto a la localización de las lesiones, el 73 % de los ancianos presentaban lesiones en las uñas de los pies (Ver Cuadro 2). El 47,3 % de la población refirió tener más de 24 meses (2 años) con lesiones, aunque solo el 14,9 % del total de ancianos había recibido tratamiento antifúngico. De este 14,9 % de pacientes que habían recibido tratamiento antifúngico, el 12,2 % refirió haber usado ketoconazol con anterioridad (6 meses antes).

El examen directo resultó positivo en 19 pacientes (25,7 %); mientras que en el cultivo se observó crecimiento en 15 de ellos (20,3 %). *Trichophyton rubrum* fue aislado en 2 pacientes (2,7 %), en 5 (6,7 %) se aisló *Aspergillus niger*, en 3 (4,1 %) *Candida albicans*, en 2 (2,7 %) *Aspergillus flavus* y *Fusarium oxysporum*, *Geomyces sp* y *Pseudeurotium ovale* en un paciente cada uno. Todos los hongos aislados procedían de muestras de las uñas de los pies y 14 de los 15 pacientes en los cuales se aislaron hongos son de sexo masculino y solo 1 pertenece al

DERMATOMICOSIS EN ANCIANOS

sexo femenino. La sensibilidad *in vitro* frente a los antifúngicos itraconazol, fluconazol y terbinafina de

los hongos aislados se muestran en el Cuadro 3.

**Cuadro 1**  
Características epidemiológicas de ancianos institucionalizados en el Asilo “San Vicente de Paúl” y el Geriátrico “Carlos Fragachán”. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

Distribución por edad (años)	N	%
60 – 69	9	12,16 %
70 – 79	25	33,78 %
80 – 89	31	41,89 %
90 – 100	9	12,16 %
Total	74	100 %
<b>Sexo</b>		
Masculino	54	73 %
Femenino	20	27 %
Total	74	100 %
<b>Instituciones</b>		
Asilo San Vicente de Paúl	40	54,1 %
Geriátrico Carlos Fragachán	34	45,9 %
Total	74	100 %
<b>Procedencia</b>		
Estado Bolívar	57	77 %
Estado Anzoátegui	5	6,8 %
Estado Trujillo	2	2,7 %
Estado Táchira	2	2,7 %
Estado Guárico	2	2,7 %
Distrito Federal	2	2,7 %
Estado Monagas	1	1,4 %
Estado Sucre	1	1,4 %
Estado Amazonas	1	1,4 %
Estado Carabobo	1	1,4 %
Total	74	100 %
<b>Estado general de salud</b>		
Buenas condiciones	50	67,6 %
Regulares condiciones	14	18,9 %
Malas condiciones	10	13,5 %
Total	74	100 %
<b>Antecedentes personales</b>		
Hipertensión arterial (HTA)	16	21,6 %
Enfermedades degenerativas	9	12,2 %
Oftalmopatías	8	10,8 %
Enfermedad broncopulmonar		
Obstruktiva crónica (EBPOC)	7	9,5 %
HTA + diabetes	7	9,5 %
Enfermedad vascular cerebral (EVC)	4	5,4 %
Fracturas	3	4,1 %
Insuficiencia renal	3	4,1 %
Artritis	3	4,1 %
HTA + EBPOC	2	2,7 %
Diabetes mellitus Tipo 2	1	1,4 %
Niega de importancia	11	14,9 %
Total	74	100 %

**Cuadro 2**  
Localización y tipo de lesiones en ancianos institucionalizados del Asilo “San Vicente de Paúl” y el Geriátrico “Carlos Fragachán”. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

Localización de las lesiones	n	%
Uñas de los pies	25	33,7 %
Piel + uñas de los pies	16	21,6 %
Uñas de manos y pies	13	17,5 %
Piel del cuerpo	8	10,8 %
Piel + uñas de las manos	8	10,8 %
Uñas de las manos	4	5,4 %
Total	74	100 %
<b>Tipo de lesión</b>		
Hiperqueratosis distal subungueal	15	20,3 %
Lesiones descamativas + Hiperqueratosis distal subungueal	10	13,5 %
Lesiones descamativas	8	10,8 %
Engrosamiento plato ungueal distal	8	10,8 %
Engrosamiento plato ungueal lateral	5	6,7 %
Hiperqueratosis lateral subungueal	5	6,7 %
Uña blanca superficial	5	6,7 %
Lesiones descamativas + engrosamiento plato ungueal	5	6,7 %
Lesiones ampollares + hiperqueratosis distal subungueal	5	6,7 %
Endonixis	4	5,4 %
Lesiones ampollares + engrosamiento plato ungueal	4	5,4 %
Total	74	100 %

**DISCUSIÓN**

Esta investigación demostró que existe una prevalencia elevada de dermatomicosis (20,27 %) en ancianos institucionalizados de Ciudad Bolívar; sin embargo, existe una prevalencia baja de dermatofitosis (2,7 %). Esta prevalencia de dermatofitosis es similar a la encontrada por Perea y col., quienes demostraron una prevalencia de 2,8 % en la población general de España, también en personas de la tercera edad (>60 años) las más afectadas (2).

En este estudio se aislaron otros hongos como *Aspergillus*, *Fusarium*, *Geomyces* sp y *Pseudeurotium ovale* y levaduras como *Candida spp* similar a lo señalado por Goettmann-Bonvallot quien describe a estos hongos como causantes de onicomycosis en

Cuadro 3

Concentración mínima inhibitoria (CMI) de itraconazol, fluconazol y terbinafina frente a un panel de 15 hongos aislados de ancianos institucionalizados del Asilo "San Vicente de Paúl" y el Geriátrico "Carlos Fragachán". Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

Hongos	Itraconazol ( $\mu\text{g/mL}$ )		Fluconazol ( $\mu\text{g/mL}$ )		Terbinafina ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
<i>Aspergillus niger</i> (2 A)	0,044	0,0625	0,70	1	0,062	0,125
<i>Aspergillus niger</i> (4B)	0,0625	0,125	0,125	0,25	0,062	0,125
<i>Aspergillus niger</i> (20 C)	0,5	1	0,25	0,5	0,031	0,062
<i>Aspergillus niger</i> (32 A)	0,0625	0,125	0,25	0,5	0,25	0,5
<i>Aspergillus niger</i> (38 B)	> 16	> 16	2	4	0,015	0,031
<i>Candida albicans</i> (16 B)	1	2	1	2	>4	>4
<i>Candida albicans</i> (18B)	>16	>16	2	4	>4	>4
<i>Candida albicans</i> (26 A)	1	2	1	2	1	2
<i>Trichophyton rubrum</i> (5 D)	0,0625	0,125	0,125	0,125	0,031	0,062
<i>Trichophyton rubrum</i> (15 C)	0,125	0,25	32	64	0,031	0,031
<i>Aspergillus flavus</i> (21 A)	> 16	> 16	>64	>64	0,062	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> (69 B)	0,0313	0,0313	8	16	0,5	1
<i>Fusarium oxysporum</i> (71 A)	0,0313	0,0313	1	2	2	4
<i>Geomyces sp</i> (61 B)	0,0313	0,0625	0,125	0,25	0,0078	0,0078
<i>Pseudoeurotium ovale</i> (72 A)	0,25	0,5	>64	>64	0,125	0,25

pacientes con algún grado de inmunocompromiso (7). Podría inferirse que el anciano en esta etapa de la vida tiene una disminución *per se* de la inmunidad celular (8).

Goettmann-Bonvallot y Gupta señalan que la hiperqueratosis distal subungueal constituye la forma de presentación más común de la infección micótica en las uñas, similar a lo demostrado en este estudio (7,9). La mayoría de las lesiones en piel fueron descamativas, y en ninguno de esos casos se logró aislar hongo, ello puede ser explicado debido a que en la senectud ocurren cambios en la piel: como disminución en la proporción de agua de los tejidos, lo cual condiciona la disminución en la humedad natural de la misma, que provocan áreas descamativas que son fácilmente confundibles con lesiones micóticas. Existe disminución en la vida media de los queratinocitos, lo que origina un adelgazamiento epidérmico, aplanamiento de las crestas epiteliales y por consiguiente reducción en la capacidad de anclaje dermoepidérmico que explica

la mayor tendencia a la aparición de ampollas en los ancianos (8). En cuanto a las uñas, estas se tornan opacas, amarillentas, se pueden engrosar y su tasa de crecimiento descende lo cual las hace confundibles con lesiones por hongos (8).

Con respecto al estudio de sensibilidad *in vitro*, *T. rubrum* resultó sensible a itraconazol y sensible a fluconazol; estos resultados fueron similares a los señalados por otros autores (10-12). Sin embargo, Santos y col., demuestran resistencia a esta droga. En cuanto a la terbinafina se encontró que esta droga es la que mostró mayor actividad *in vitro* (10-12).

En *Aspergillus niger* se observó una variabilidad en la susceptibilidad a los diferentes antifúngicos, similar a lo descrito por Arikan y col. (13). Para la terbinafina todas las CMI fueron menores, similar a lo obtenido por Moore y col., y concluyen en su estudio que terbinafina tiene una alta potencia *in vitro* frente a esta especie (14). De modo similar ocurrió para las cepas de *Aspergillus flavus*. El *Fusarium oxysporum* resultó sensible a itraconazol lo cual coincide con

las CMI encontradas por Arikan y col. (13). Todas las cepas de *Candida albicans* evaluadas fueron sensibles a fluconazol, coincidiendo con los resultados obtenidos por Barry y col., a pesar de utilizar un método diferente (15). En dos cepas de *C. albicans* se determinaron CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ , similar a lo señalado por otros autores (16), lo cual demuestra que la terbinafina tiene poca o nula actividad *in vitro*. Sin embargo, una de las cepas mostró una CMI<sub>50</sub> de  $1 \mu\text{g/mL}$ , y CMI<sub>90</sub> de  $2 \mu\text{g/mL}$ , lo que coincide con lo señalado por Ryder y col. (17).

Hasta ahora, no tenemos conocimiento de estudios previos donde se haya puesto a prueba la susceptibilidad de *Geomyces* sp y *Pseudeurotium ovale* ante un panel de drogas antifúngicas. Posiblemente, la mayor actividad *in vitro* de terbinafina en comparación con los triazoles frente a estos hongos sea debida a las diferencias en cuanto a mecanismo de acción de estas drogas (18,19).

#### REFERENCIAS

- Gupta A, Jain H, Lynde C, Wateel G, Summerbell R. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada – a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol.* 1997;36:783-787.
- Perea S, Ramos M, Garau M, González A, Noriega A, Palacio A. Prevalence and risk factors of *tinea unguium* and *tinea pedis* in the general population in Spain. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3226-3230.
- Weitzman I, Summerbell R. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:240-256.
- Rex J, Pfaller M, Walsh T, Chaturvedi V, Ingroff A, Ghannoum M, et al. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:643-658.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for conidium-forming filamentous fungi. Proposed standard M38-P. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1998.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997.
- Goettmann-Bonvallot S. Clinical types of onychomycosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:1237-1243.
- Hyver C. Proceso de envejecimiento. En: Hyver C, Gutiérrez Robledo LM, editores. *Geriatría.* Edit. Manual Moderno. 2006.p.15-32.
- Gupta AK. Types of onychomycosis. *Cutis.* 2001;68:4-7.
- Favre B, Hofbauer B, Hildering K, Ryder N. Comparison of *in vitro* activities of 17 antifungal drugs against a panel of 20 dermatophytes by using a microdilution assay. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4817-4819.
- Jessup CJ, Warner J, Isham N, Hasan I, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: Establishing a medium for inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2000;38:341-344.
- Santos DA, Hamdan JS. Evaluation of broth microdilution antifungal susceptibility testing conditions for *Trichophyton rubrum*. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1917-1920.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex J.H. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3946-3951.
- Moore CB, Walls CM, Denning, DW. *In vitro* activities of terbinafine against *Aspergillus* species in comparison with those of itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1882-1885.
- Barry A, Brown S. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2154-2157.
- Schaude M, Ackerbauer H, Mieth H. Inhibitory effect of antifungal agents on germ tube formation in *Candida albicans*. *Mykosen.* 1987;30:281-287.
- Ryder NS, Wagner S, Leitner I. *In vitro* activities of terbinafine against cutaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1057-1061.
- Bennett JE. Antimicóticos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman e Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 11ª edición. 2007.p.1225-1241.
- Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:415-429.

Correspondencia: Dr. Marcos Miguel Lima. Avenida Las Américas, Residencias Santa Bárbara, Torre 5, PB-D, Mérida – Estado Mérida, Venezuela. Correo Electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com