



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Onicomycosis por levaduras no comunes en diabéticos de un centro de salud



J.L. Imbert^{a,*}, J.V. G. Gomez^b, R.B. Escudero^c y J.L. Blasco^d

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Pachuca, Pachuca de Soto, Hidalgo, México

^b Especialidad de Parasitología, Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México

^c Maestría en Ciencias, Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México

^d Maestría en Biotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca, Pachuca de Soto, Hidalgo, México

Recibido el 13 de octubre de 2014; aceptado el 14 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Onicomycosis;
Diabéticos;
Levaduras;
Candida no albicans

Resumen

Introducción: La población diabética mexicana frecuentemente presenta micosis bajo la hiperqueratosis del pie; sin embargo, en otro tipo de onicomycosis, como las supuestamente causadas por *Candida albicans*, no se conoce la frecuencia, la prevalencia y si se encuentra otra especie de *Candida* u otras levaduras.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de levaduras causantes de onicomycosis en pacientes diabéticos atendidos en instituciones públicas de salud del Estado de Hidalgo, México, y su asociación con variables clínico-epidemiológicas.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en 261 pacientes, de los que se obtuvo una muestra de uña de los pies, de la cual se aislaron e identificaron dermatofitos y levaduras; los resultados se correlacionaron estadísticamente con 24 variables epidemiológicas. El estudio clínico fue mediante interrogatorio y exploración médica, evaluando *Tinea pedis* y onicomycosis.

Resultados: Las onicomycosis las causaron *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida spp.*, *Kodamaea ohmeri*, *Prototheca wickerhamii* y levaduras no identificadas. Las prevalencias de onicomycosis general, por dermatofitos, mixta y por levaduras fueron de 24,1, 19,5, 2,3 y 14,6%, respectivamente. Los pacientes con probabilidades de onicomycosis por levaduras son los que utilizan calzado abierto (2,59%); con ocupación técnica o profesional (10,49%) y que consumen alcohol (3,72%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imbertox@hotmail.com (J.L. Imbert).

KEYWORDS

Onychomycosis;
Diabetics;
Yeasts;
Candida no albicans

Conclusión: El no encontrar *Candida albicans* en este estudio como causa de onicomicosis, y sí, en cambio, levaduras emergentes y no comunes, plantea nuevos retos. Se recomienda el criterio clínico de que al sospechar onicomicosis en diabéticos, el diagnóstico incluya cultivo para dermatofitos y levaduras.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Onychomycosis by yeast not common in diabetics of a health center**Abstract**

Background: Mexican diabetic population frequently presents mycosis under foot hyperkeratosis; however, in another type of onychomycosis as the ones that is assumed *Candida albicans* is the causal agent, it is unknown the frequency, the prevalence and if another *Candida* species or other yeasts are found.

Objective: Evaluate the frequency of yeasts causing onychomycosis in diabetic patients looked after in public institutions of health of the State of Hidalgo, Mexico, and its association with clinical epidemiological variables.

Materials and methods: An observational, descriptive and transversal study was made on 261 patients, from which one nail sample of each one was obtained, used to isolate and identify dermatophytes and yeasts; the results were statistically correlated with 24 epidemiological parameters. The clinical study was done through interrogation and by medical exploration in order to evaluate *Tinea pedis* and onychomycosis.

Results: Onychomycosis were caused by *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida* spp., *Kodamaea ohmeri*, *Prototheca wickerhamii* and unidentified yeasts. The prevalence for general onychomycosis, by dermatophytes, mixed onychomycosis and by yeasts were: 24.1, 19.5, 2.3 and 14.6%, respectively. Patients with significant probability to be diagnosed as having onychomycosis by yeasts are those wearing open shoes (2.59%); technicians and professionals (10.49%) and alcohol drinkers (3.72%).

Conclusion: The fact that *Candida albicans* is not present in this study as causal agent of onychomycosis, and emerging and non-common yeasts were indeed isolated, creates new challenges. It is remarked the clinical criterion that when onychomycosis is suspected in diabetics, the diagnosis for culturing dermatophytes and yeasts should be included.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 constituye un problema de salud pública muy importante en México y el mundo por el aumento de casos y la severidad de las complicaciones asociadas¹⁻⁶; la prevalencia de micosis en los pies de estos pacientes es un factor que puede favorecer el desarrollo del pie diabético, que a la vez impacta en la reducción del bienestar emocional y de la calidad de vida^{4,7-10}. Este es un aspecto trascendente en la población mexicana en la que se ha demostrado la presencia de hongos filamentosos y levaduras en las onicomicosis de pacientes diabéticos^{1,11-16}.

Los dermatofitos representan entre el 80 y el 90% de las onicomicosis, mientras que las levaduras ocupan entre 3 y el 5% y los hongos filamentosos no dermatofíticos del 3 al 5%^{7,9,14,16-19}. En el caso de pacientes con DM tipo 2 y onicomicosis, se considera que las levaduras con importancia clínica causantes de estas infecciones son especialmente de la especie *Candida albicans*^{3,15,16}.

Se ha reportado una frecuencia de onicomicosis desde un 2 hasta un 39%^{1-3,5,6,17}, y en México, en 1999 se encontró una prevalencia de 32,5% en pacientes diabéticos¹². La enfermedad se clasifica en 4 cuadros clínicos: onicomicosis subungueal distal y/o lateral, onicomicosis blanca superficial, onicomicosis proximal blanca subungueal y onicomicosis distrófica total.

Se ha empezado a conocer qué variables presentes en la población diabética mexicana pueden influir en el desarrollo de la onicomicosis; por ello, es importante continuar investigando otros factores clínicos y biológicos como edad, género, historial familiar, DM, infección por VIH, consumo de fármacos inmunosupresores, enfermedad vascular periférica, cáncer y psoriasis, y otros aspectos socioeconómicos probables, como presencia de animales domésticos, calzado oclusivo, área geográfica donde se vive o ducharse con regularidad en sitios públicos como gimnasios¹⁰.

La onicomicosis en los diabéticos aumenta la posibilidad de desarrollar úlceras en los pies, de etiología bacteriana o levaduriforme, que pueden terminar en amputación^{7,9,20},

por lo que esta infección podría contribuir como un factor de riesgo para el desarrollo del pie diabético. Además, en México ya se han descrito los dermatofitos asociados y se conoce la prevalencia de onicomycosis en pacientes con DM, la cual varía de un 32,5 a un 62,0%, pero se desconoce la prevalencia de las infecciones levaduriformes, las cuales se supone que son causadas principalmente por *Candida albicans*; debido a lo anterior, el objetivo de este trabajo fue: buscar e identificar las levaduras causantes de onicomycosis en pacientes diabéticos, atendidos en instituciones públicas de salud de 7 municipios de la zona centro-sur del Estado de Hidalgo en el período 2005-2006, y determinar y evaluar algunos factores clínicos y sociodemográficos que podrían estar relacionados con su prevalencia.

Materiales y métodos

Estudio epidemiológico

Se realizó un estudio epidemiológico de carácter transversal en 261 pacientes diabéticos de un centro de salud de los servicios de salud del Estado de Hidalgo, México. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante la siguiente fórmula: $n = (Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2 \cdot P [1 - P]) / d^2$; donde Z = nivel de confianza; n = población; α = probabilidad de error tipo 1 (0,05); P = proporción esperada extraída de estudios previos (0,325); y d = distancia a la proporción poblacional permisible (0,05).

El tamaño de la muestra en este caso fue preparado para una hipótesis de 2 colas.

Después de la corrección por finitud de la población (N = 1.143) se determinó que se requerían 261 individuos en la muestra, de acuerdo con una prevalencia encontrada en la literatura de 32,5%. Para soportar una tasa de no respuesta del 10%, se determinó estudiar a 290 sujetos.

Técnica de muestreo

A partir del censo nominal de diabéticos de la Jurisdicción Sanitaria N.º 1 se realizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio y secuencial (sistemático) para evitar sesgos, mientras la muestra mantiene características sociodemográficas similares a las de la población total de estudio. Primero se calculó el valor de $k = N / n$. Se obtuvo en forma aleatoria un número entre el uno y el k, el cual indicó al primer paciente; a partir de este, los pacientes seleccionados fueron aquellos que resultaron de ir sumando k al número de paciente anterior. Este procedimiento se hizo en forma cíclica hasta completar el tamaño total de la muestra (n = 290).

Estudio microbiológico

El aislamiento e identificación de microorganismos se realizó con un tamaño de muestra de 261 uñas de pacientes diabéticos, correspondientes a los siguientes municipios: Atotonilco el Grande, Huasca de Ocampo, Omitlán de Juárez, Mineral del Monte, Pachuca, Pachuquilla y Mineral del Chico. Las muestras de uñas de ambos pies se recolectaron en recipientes estériles y se enviaron debidamente

rotuladas a 2 laboratorios de Microbiología para el aislamiento e identificación de dermatofitos y levaduras, así como para la evaluación de la sensibilidad a antimicóticos. En el caso del cultivo de dermatofitos solo se procesaron 133 muestras, por lo que esos resultados microbiológicos no se reportan aquí.

Los exámenes directos al microscopio de las muestras de uñas y cultivos de muestras, así como las pruebas específicas para la identificación de *Candida* spp. (producción de clamidoconidios, producción de tubo germinal y cultivo en agares cromogénicos para la identificación definitiva de levaduras) se realizaron como ya se reportó previamente²¹.

Para determinar la sensibilidad a antimicóticos se usó el sistema ATB® Fungus 2 (BioMérieux) probando las siguientes concentraciones de los 4 antimicóticos: 5-fluorocitocina (5FC) 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 y 64 mg/L, anfotericina B 0,5, 1, 2, 4, 8 y 16 mg/L, fluconazol 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 y 128 mg/L, e itraconazol 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 mg/L.

Estudio clínico

Las variables clínicas evaluadas a través del interrogatorio y la exploración médica de cada uno de los pacientes fueron: onicomycosis (subungueal, blanca, distrófica, mal definida) y *Tinea pedis* (interdigital, hiperqueratósica, vesicular, mal definida). Las variables dependientes fueron, por lo tanto, onicomycosis general, onicomycosis por dermatofitos, onicomycosis por levaduras y onicomycosis mixtas.

Las variables epidemiológicas para el diseño del estudio fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, área rural o urbana, escolaridad, ocupación laboral, tabaquismo, alcoholismo, convivencia con animales, tipo de calzado, acceso a luz eléctrica y agua corriente, drenaje, tipo de suelo en la vivienda, número de duchas por semana, fármacos inmunosupresores, fármacos antimicóticos, cáncer, VIH, psoriasis, hipertensión arterial sistémica, tipo de DM, neuropatía periférica y pie diabético.

Análisis estadístico

El procesamiento de los datos obtenidos mediante las encuestas se efectuó con el software SPSS® v. 12 y Excel®. Se determinaron la frecuencia absoluta y la relativa. La prueba estadística bivariada incluyó Chi cuadrado, la prueba U de Mann-Whitney, la razón de momios y la t de Student. El análisis multivariado comprendió la prueba de regresión logística, la prueba de Omnibus, la prueba de R cuadrado de Cox y Snell, la prueba de R cuadrado de Nagelkerke y la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Criterios de inclusión y exclusión

El análisis estadístico bivariado se realizó para determinar: i) si existe dependencia entre las variables cualitativas clínico-sociodemográficas y las variables dependientes en la onicomycosis general y onicomycosis por levaduras mediante la prueba de Chi cuadrado; ii) si hay diferencia estadística significativa en las variables independientes cualitativas entre los grupos formados con base en las variables dependientes mediante la prueba U de Mann-Whitney, y iii) la fuerza de asociación entre las variables independientes y las dependientes, dicotomizando todas las variables y

Tabla 1 Características biosocioeconómicas de los pacientes diabéticos de Hidalgo

Variable	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Viven	Urbano	158	60,5
	Rural	103	39,5
Ocupación	Hogar	179	68,6
	Campesino	16	6,1
	Obrero	9	3,4
	Técnico	3	1,1
	Profesional	5	1,9
	Retirado	7	2,7
	Empleado	10	3,8
	Comerciante	23	8,8
	Otros	8	3,1
Servicios	Electricidad	256	98,1
	Agua	244	93,5
	Drenaje	207	79,3
Piso	Cerámica	80	30,7
	Cemento	166	63,6
	Tierra	13	5,0
Conviven	Perro	140	53,6
	Gato	67	25,7
	Vacuno	5	1,9
	Ovino	12	4,6
	Conejo	3	1,1
	Porcino	10	3,8
	Aviar	75	28,7
	Ave ornato	3	1,1
	Calzado	Cerrado	213
Abierto		48	18,4
Tabaquismo	Sí	18	6,8
	No	243	93,2
Alcohol	Sí	15	5,7
	No	246	94,3
Hipertensión	Sí	83	31,8
	No	178	68,2
Escolaridad	< Primaria	158	60,5
	Primaria	61	23,4
	Secundaria	24	9,2
	Bachillerato	10	3,8
	Carrera técnica	3	1,1
Somatometría	Peso, kg	66,5	12,9 DE
	Talla, cm	154	9 DE
	IMC, kg/m ²	27,75	4,76 DE
Edad ^a	20 a 30	3	1,14
	31 a 40	30	11,49
	41 a 50	67	25,67
	51 a 60	77	29,5
	61 a 70	59	22,6
	71 a 80	17	6,51
	≥ 81	6	2,29

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

^a Edad promedio: 54,7 ± 12,3 años; rango de edad: 73 años (21-94).**Tabla 2** Onicomycosis en uñas de pacientes diabéticos y algunos síntomas clínicos característicos

Variables (N = 261)	Frecuencia	
	Absoluta (n = 39)	Relativa (100%)
Edad ≥ 60 años ^a (n = 82)	26	68,40
Sexo femenino (n = 197)	30	76,30
Sexo masculino (n = 64)	9	23,70
Diabetes mellitus tipo 1 (n = 2)	1	2,60
Diabetes mellitus tipo 2 (n = 259)	38	97,40
Años de evolución diabetes mellitus 0-10 ^a	25	65,80
Retinopatía (n = 63)	9	23,70
Neuropatía periférica (n = 60)	9	23,70
Nefropatía (n = 19)	2	5,30
Cardiopatía (n = 15)	0	0
Pie diabético (n = 4)	0	0
Tratamiento con hipoglucemiantes (n = 240)	37	97,40
Tratamiento con insulina	1	2,60
Inmunosupresores (n = 3)	2	5,30
Diagnóstico clínico <i>Tinea pedis</i> ^a	20	52,60
Uso antimicóticos (n = 32)	32	12,3

^a Algunos datos no disponibles.

calculando la razón de momios, así como su intervalo de confianza al 95% de significación.

Los pacientes se seleccionaron considerando como criterios de inclusión: tener DM tipo 1 o 2 y estar atendidos en centros de salud de la Secretaría de Salud, ser mayores de 18 años, contar con consentimiento informado y tener diagnóstico de onicomycosis; en estas circunstancias se incluyó al paciente en el grupo de casos. Cualquier paciente no diagnosticado con onicomycosis se incluyó en el grupo de controles. Se excluyeron los pacientes con amputación de uno o ambos pies y también aquellos que retiraron su consentimiento, así como los que contestaron menos del 85% del cuestionario o en los que no se obtuvo muestra biológica viable.

Resultados

La distribución de la frecuencia relativa de los pacientes diabéticos por municipio fue la siguiente: Pachuca 50,2%, Mineral de la Reforma 10,0%, Mineral del Monte 3,4%, Mineral del Chico 6,5%, Atotonilco el Grande 6,5%, Omitlán 5,0% y Huasca 18,4%. Los 39 pacientes con onicomycosis representan el 14,9%.

El cuadro sociodemográfico de los pacientes diabéticos (tabla 1) comprende variables como el área donde viven, la ocupación, los servicios y el tipo de suelo en los domicilios. Se incluyen la convivencia con animales, el tipo de calzado, el consumo de tabaco y alcohol, la comorbilidad más frecuente, la escolaridad, la somatometría y la edad. El promedio de baños por semana fue de 4,2 ± 1,9, con un rango de 7 (1-8).

Las variables clínicas de los pacientes diabéticos con onicomycosis se presentan en la tabla 2, que muestra en primer

Tabla 3 Clasificación de onicomycosis podal en pacientes diabéticos de Hidalgo

Características de los pacientes y tipos de hongos aislados de uñas					Aspecto clínico de las uñas							
Edad (años)	Sexo	Tipo diabetes	Tiempo evolución (años)	Género y especie	A	SD	BS	SBP	SS	DT	MD	ND
70	H	2	18	<i>Candida</i>	1							
49	M	2	2	<i>guilliermondii</i>						1		
68	H	2	12								1	
52	M	2	10							1		
58	M	2	18								1	
33	M	2	1		1							
70	M	2	11		1							1
54	M	2	2		1							
44	M	2	ND							1		
60	M	2	17						1			
34	M	2	2		1							1
55	M	2	16			1						
45	M	2	1	<i>Candida</i>	1							
41	M	2	7	<i>parapsilosis</i>		1						
42	H	2	3						1			
57	H	2	16							1		
45	M	2	1								1	1
84	M	2	10							1		
60	M	2	3							1		1
ND	H	2	15			1						
39	M	2	1								1	1
75	M	2	2	<i>Candida spp.</i>						1		
58	M	2	14		1							
57	M	2	1			1						
21	M	1	3		1							
57	M	2	11	<i>Candida</i>							1	
43	M	2	3	<i>glabrata</i>	1							
53	H	2	5	<i>Candida krusei</i>						1		
51	M	2	1	<i>Kodamaea ohmeri</i>						1		
49	M	2	10	<i>Prototheca</i>	1							
48	M	2	1	<i>wickerhamii</i>	1							1
61	M	2	10		1							
55	M	2	2	No identificada			1					
55	M	2	5		1							
58	M	2	6							1		
57	M	2	1			1						
72	H	2	14			1						
63	M	2	15					1				
60	H	2	4		1							

A: asintomático; BS: blanca superficial; DT: distrófica total; H: hombre; M: mujer; MD: mal definida; ND: no determinada; SBP: subungueal blanca proximal; SD: subungueal distal; SS: subungueal secundaria.
 Pacientes diabéticos: 261; pacientes infectados con hongos: 39.

lugar el grupo de edad mayor a 60 años a (el 68,40% de los pacientes), a continuación se muestran el sexo, el tipo y los años de evolución de la diabetes (que fue de $8,0 \pm 6,3$, con un rango de 29 [1-30] años) y las complicaciones relacionadas, sobre todo la retinopatía y la neuropatía periférica. Se observa que solo 2 pacientes emplearon fármacos inmunosupresores y 32 pacientes emplearon algún antimicótico en los últimos 6 meses, todos indicados para *Tinea pedis* u onicomycosis. Finalmente, se encuentran los pacientes positivos a onicomycosis tratados con hipoglucemiantes orales y con insulina.

Datos microbiológicos

La **tabla 3** muestra el sexo, la edad y los años de evolución de los pacientes diabéticos asociados a las especies de *Candida* aisladas y con el diferente grado de onicomycosis; hay 10 pacientes con distrófica total, 9 con intermedia, 14 con asintomática y en 5 está mal definida. En 12 de ellos se encontró *Candida guilliermondii*, y en 9, *Candida parapsilosis*. *Candida krusei* se aisló en un caso y *Candida glabrata* en 2. *Prototheca wickerhamii* estuvo presente en 2 pacientes asintomáticos y *Kodamaea ohmeri* en un paciente con

Tabla 4 Antimicograma de especies de *Candida* aisladas de diabéticos del Estado de Hidalgo

N.º	API	Género y especie	Sensibilidad/resistencia a antimicóticos			
			5FC	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol
1	6356135	<i>Candida parapsilosis</i>	< 1-2 S	< 0,5 S	< 8-16 I	< 0,125 S
2			< 0,5 S	< 0,5 S	< 2-4 S	< 0,125 S
19			< 0,5 S	< 0,5 S	< 1-2 S	< 0,125 S
21			< 1-2 S	< 1-2 I	< 0,25 S	< 0,125 S
22			< 2-4 S	< 0,5 S	< 2-4 S	0,25-0,5 I
24			< 0,5 S	< 0,5 S	< 8-16 I	0,25-0,5 I
25			< 0,5 S	< 0,5 S	< 2-4 S	< 0,125 S
26	< 0,5 S	< 0,5 S	< 0,5-1 S	< 0,25-0,5 I		
29	< 0,5 S	< 0,5 S	< 4-8 S	< 0,125 S		
3	6776373	<i>Candida guilliermondii</i>	< 1-2 S	< 0,5 S	< 16-32 I	< 2-4 R
7			> 64 R	< 0,5 S	< 16-32 I	< 2-4 R
10			< 1-2 S	< 0,5 S	< 4-8 S	> 4 R
11			< 1-2 S	< 0,5 S	< 16-32 I	< 1-2 R
12			< 1-2 S	< 0,5 S	< 4-8 S	< 1-2 R
13			≤ 0,5 S	< 4-8 R	< 2-4 S	< 0,125 S
16			< 1-2 S	< 0,5 S	< 32-64 I	> 4 R
17			< 0,5 S	< 0,5 S	< 32-64 I	> 4 R
18			< 0,5 S	< 0,5 S	< 16-32 I	< 2-4 R
23			< 2-4 S	< 0,5 S	< 16-32 I	> 4 R
31			< 1-2 S	< 0,5 S	< 32-64 I	> 4 R
32			< 0,5 S	< 0,5 S	< 32-64 I	> 4 R
8	6122064	<i>Candida glabrata</i>	< 1-2 S	< 0,5 S	< 32-64 I	< 1-2 R
20			< 2-4 S	< 0,5 S	< 32-64 I	< 1-2 R
4	2040040	<i>Prototheca wickerhamii</i>	< 2-4 S	< 0,5 S	< 2-4 S	0,25-0,5 I
15			< 16-32 R	< 0,5 S	< 32-64 I	< 1-2 R
28	< 0,5 S	< 0,5 S	< 16-32 I	< 2-4 R		
14	0400104	<i>Candida krusei</i>	< 0,5 S	< 0,5 S	< 1-2 S	< 0,125 S
27	6146175	<i>Kodamaea ohmeri</i>	< 0,5 S	< 0,5 S	< 2-4 S	< 0,125-25 I
5	6752635	<i>Candida</i> spp.	< 1-2 S	< 0,5 S	< 32-64 I	> 4 R
6	6573372		< 0,5 S	< 0,5 S	< 2-4 S	< 0,125 S
9	6640200		> 64 R	< 0,5 S	< 2-4 S	< 1-2 R
30	6112235		< 1-2 S	< 0,5 S	< 16-32 I	< 1-2 R

API: perfil numérico; I: intermedia; R: resistente; S: sensible; 5FC: 5-fluorocitosina.

onicomicosis distrófica. El tiempo de padecimiento de diabetes osciló entre uno y 18 años. También se muestran 6 casos diagnosticados clínicamente con dermatofitos y los pacientes positivos a este grupo de hongos fueron 30 mujeres y 8 hombres.

La onicomicosis por levaduras se acentúa conforme avanza la edad; es más frecuente en el grupo etario de los 51 a 60 años (n = 77) (tablas 1 y 3); 6 de los 10 casos son de onicomicosis distrófica total, de los cuales 4 son mujeres y 2 hombres. No obstante, esta observación podría no ser significativa, ya que el sexo femenino representó el 75,5% de los pacientes y el sexo masculino el 24,5%; además, la edad promedio fue de $54,7 \pm 12,3$ años, con un rango de edades de 73 años (21-94 años).

En la tabla 4 se muestran los resultados de la sensibilidad a antimicóticos de 32 de las 39 especies de levaduras, las cuales se identificaron como: *Candida guilliermondii*, 12 (el 4,6% de los casos); *Candida parapsilosis*, 9 (3,4%); *Candida glabrata*, 2 (0,8%); *Candida krusei*, uno (0,4%); *Candida* spp., 4 (1,5%); *Kodamaea ohmeri*, uno (0,4%); *Prototheca wickerhamii*, 3 (1,1%); levaduras no identificadas, 7 (2,7%).

Datos clínicos y epidemiológicos

Análisis estadístico bivariado

En este análisis se observa que la variable hacinamiento muestra valores significativos con la onicomicosis general, y por otra parte, las variables alcohol, ocupación e inmunosupresores con la onicomicosis por levaduras.

La determinación de las diferencias estadísticas significativas con la prueba t de Student (tabla 5) muestra que la edad y los años de evolución de la DM se relacionan significativamente con la onicomicosis general y la onicomicosis mixta, respectivamente.

Análisis multivariado

El análisis multivariado demostró que en la «onicomicosis por levaduras» se encontró relación estadísticamente significativa entre utilizar calzado abierto o no utilizarlo (RM = 2,59, IC 95% = 1,14-5,88), tener ocupación de «cuello blanco» o trabajadores que hacen tareas profesionales –a diferencia de los que realizan trabajos manuales o de «cuello azul»– (RM = 10,49, IC 95% = 1,59-69,11) y el

Tabla 5 Relaciones estadísticamente significativas entre variables positivas y tipos de onicomycosis presentes en pacientes diabéticos

Variables		Levaduras	
Alcohol ^a	p = 0,034 ^e	p = 0,034 ^f	3,22 (1,03-10,03) ^g
Ocupación ^b	p = 0,004	p = 0,004	9,42 (1,52-58,44)
Inmunosupresores ^a	p = 0,010	p = 0,010	12,33 (1,09-139,55)
		General	
Hacinamiento ^c	p = 0,012	p = 0,012	2,43 (1,21-4,89)
Edad	p = 0,026 ^h		
		Mixta	
Años ^d			p = 0,032 ^h

^a Positivo o negativo.

^b Cuello blanco o cuello azul.

^c Un habitante por habitación o más.

^d Tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

^e Chi cuadrado.

^f U de Mann-Whitney.

^g Razón de momios (IC 95%).

^h t de Student.

consumo actual de alcohol (RM = 3,72, IC 95% = 1,11-12,41) y la variable dependiente. No se encontraron variables confusoras o con interacción. En estos análisis se empleó primero regresión logística no condicional. La regresión logística utilizando los métodos «por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud)», «por pasos hacia atrás (razón de verosimilitud)», «por pasos hacia adelante (Wald)», «por pasos hacia atrás (Wald)», «por pasos hacia adelante condicional» y «por pasos hacia atrás condicional», coincidirían en el resultado.

Para evaluar el modelo utilizado se realizaron 4 pruebas: la prueba de Omnibus, que obtuvo una significación de 0,004, para «paso», «bloque» y «modelo»; la prueba de R cuadrado de Cox y Snell, con la que se obtuvo una significación de 0,050; la prueba de R cuadrado de Nagelkerke, que obtuvo un valor de 0,089; y la prueba de Hosmer y Lemeshow, que obtuvo una significación de 0,923.

Discusión

Este trabajo reporta casos de onicomycosis en pacientes diabéticos del estado de Hidalgo, México, causados por levaduras del género *Candida*, pero no de la especie *albicans*, y otras más, así como también por 2 relativamente nuevas como *Kodamaea ohmeri* y *Prototheca wickerhamii*²¹. La importancia reside en que hasta la actualidad no se han considerado otras especies de *Candida* como agentes causales de onicomycosis, aunque algunas pueden estar en la flora normal oral y la mucosa genital, causando infecciones locales y sistémicas que pueden llegar a ser graves en pacientes inmunocomprometidos^{8,14,17}. De la misma manera, se considera a *Kodamaea ohmeri* relacionada con epidemias de fungemia severa en unidades de cuidados intensivos neonatales, en fungemia de pacientes con inmunosupresión, también causando endocarditis en usuarios de drogas ilegales e infecciones de tejidos blandos en ancianos que murieron^{22,23}. Fue, asimismo, importante haber encontrado

Prototheca wickerhamii como agente causal de onicomycosis, ya que solo hay 2 reportes como patógeno, en un caso de peritonitis, e infectando tejidos subcutáneos y tejido superficial blando en diabéticos; esta levadura raramente infecta a humanos^{24,25}.

Otra observación importante es que muchos pacientes recibieron tratamiento con antimicóticos en los últimos 6 meses, y en este trabajo posiblemente se correlacione con la multirresistencia hacia los azoles, encontrada en las cepas de *Candida*, ya que el 56,2% de las levaduras fueron resistentes a itraconazol, seguidas por fluconazol, siendo *Candida guilliermondii* la más resistente (tabla 3).

La prevalencia de onicomycosis encontrada en este estudio coincide con lo reportado previamente para población general (diabéticos y no diabéticos) y es ligeramente menor que lo reportado en otros estudios en población mexicana afectada por DM (32,5 a 62%). Se ha informado de que la edad, el género masculino, el calzado oclusivo, la convivencia con animales y comorbilidades como las que se muestran en la tabla 2, que causan inmunosupresión, son factores de riesgo para onicomycosis⁸. Sin embargo, en nuestro trabajo, aunque no hubo correlación importante con la onicomycosis por levaduras, sí fue estadísticamente significativo con la onicomycosis mixta y por dermatofitos, pues se mostró correlación con la edad y los años de evolución (tabla 5). Los hallazgos clínicos sobre neuropatía periférica, como son la alteración de la sensibilidad por la prueba del filamento, adormecimiento, hormigueo y modificaciones del pulso pedio, se detectaron en la mayoría de nuestros pacientes evaluados por la onicomycosis, e indican o confirman el riesgo asociado de que estos pacientes puedan desarrollar la enfermedad del pie diabético.

En México, la proporción de adultos que reportan haber recibido un diagnóstico médico de diabetes fue del 9,2% en 2012; este es un incremento importante si se compara con la reportada en la ENSA 2000 (5,8%) y en la ENSANUT 2006 (7%). La población total es de 6.406.600, de los cuales 3.563.700 son mujeres, y 2.842.800, hombres. En el

sector de la población de 20 años de edad o más con ese diagnóstico se realizó una revisión de pies en ese año a un 14,6%, siendo en mujeres del 15,2% (542.000) y en hombres del 13,9% (396.500), lo que representa un total de 938.500 personas. El porcentaje de revisión de pies más alto fue para la población de 60 a 69 años, con un 18,7%. No obstante lo anterior, es evidente que el porcentaje de población con diabetes en quienes se realiza la revisión de pies en los servicios de medicina preventiva es muy bajo²⁶ y no cumple con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana²⁷.

A pesar de toda esta valiosa información recogida en las 3 encuestas, aún no se precisa de forma clara, directa y detallada el aspecto de las onicomicosis, y menos el riesgo asociado de desarrollar pie diabético, incluso en la Norma Oficial Mexicana. Esta situación podría ser grave, pues en lo que se refiere a las complicaciones presentadas por los pacientes diabéticos, dado que la presencia de úlceras y amputaciones en los enfermos ocurrió respectivamente en un 7,2 y un 2,0% en 2012, y en un 6,8% y un 1,9 en 2006²⁶.

Por otro lado, no se encontraron referencias que afirmen o nieguen la relación entre el consumo de alcohol, el calzado abierto y las ocupaciones de técnico o profesional con onicomicosis por levaduras. Gupta et al. (1998)⁸ mostraron que la prevalencia de onicomicosis ocasionadas por las especies de *Candida* fue del 3%, y el desarrollo de la onicomicosis correlacionó con factores que predisponen, como la edad y el género masculino. La proporción de riesgo para tener onicomicosis en los diabéticos fue 2,77 veces mayor, comparada con la de personas normales, e indicaron predicciones significativas que incluyen una historia familiar de onicomicosis, terapia inmunosupresora y enfermedad vascular periférica⁸.

La prevalencia de onicomicosis confirmada en otro estudio¹⁷ fue del 11,1%. Los factores que doblaban el riesgo de esta infección fueron cáncer, psoriasis, *Tinea pedis* interdigital, la forma *moccasin* de *Tinea pedis*, padres, niños y esposa con onicomicosis, actividad regular de natación y edad de 50 años o mayor.

Al examinar las onicomicosis por *Candida* asociada con DM durante 12 años en la ciudad de México², se encontró que los casos relacionados de onicomicosis y *Candida* fueron 185 (31,84%), y en estos, *Candida albicans* se encontró en un porcentaje de 55,13%, *Candida parapsilosis* en un 11,89%, *Candida tropicalis* en un 7,56%, *Candida glabrata* en un 6,48% y, finalmente, *Candida krusei* en un 1,62%. Faergemann y Baran (2003)¹⁹ reportan que aunque la infección por levaduras es más frecuente en dedos de manos, *Candida albicans* también podría contribuir con aproximadamente el 10% en los casos de onicomicosis en las uñas del pie. En este aspecto nuestro trabajo no coincide, pues en las especies reportadas no se encuentra *Candida Albicans*, pero sí otras no comunes, como *Prototheca wickerhamii* y *Kodamaea ohmeri*, por primera vez reportadas en México por este grupo de investigación²¹. Hay que resaltar (tabla 3) la presencia de 12 cepas de *Candida guilliermondii* en los 4 tipos de onicomicosis, y 8 en las más graves.

En un estudio realizado en India²⁸, se reporta que la DM es un factor que predispone, y el patrón de onicomicosis más común encontrado fue el subungueal distal y lateral (62%) y el distrófico total (20%). Los aislados fúngicos mas comunes, además de los dermatofitos (49%), fueron los ocasionados por *Candida* spp. (40%), siendo *albicans* la

más común (60%), seguida por *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Todas las especies de *Candida* encontradas fueron patógenos primarios o principales, debido sobre todo a que no se encontraron otros patógenos concomitantes.

Aun cuando la onicomicosis de uñas del pie no es una enfermedad que amenace la vida del paciente, tampoco es solo un problema de tipo cosmético, ya se demostró que influye negativamente en el bienestar emocional y que, además, cuanto más avanza la enfermedad, más afecta a la calidad de vida¹⁰.

Se ha buscado incrementar la conciencia sobre la enfermedad de los pies diabéticos en médicos y pacientes, pues los enfermos carecen de la visibilidad del problema y, debido a esto, fallan en el tratamiento y después las condiciones empeoran volviéndose muy serias, afectando la calidad de vida, el trabajo y otras actividades, y haciendo a la enfermedad más difícil de tratar y con terapias de larga duración¹⁸.

La principal limitación de nuestro estudio fue no correlacionar, caso por caso, los aislamientos de levaduras con los dermatofitos. Otra limitación fue no documentar más detalladamente los datos de exploración física y clínica en los pacientes con neuropatía diabética y pie diabético, pues su identificación y manejo son todo un reto que es necesario manejar en sus estadios iniciales ya que al ser un padecimiento progresivo se asocia con una alta morbimortalidad y altos costos de salud²⁹. En tal estudio futuro se podrían incluir la evaluación de una circulación periférica débil o pobre, la medición de hemoglobina glucosilada en los diabéticos, los traumas repetidos en uñas, las exposiciones a hongos patógenos, verificar si la función inmune es inadecuada o no óptima y cuantificar la inactividad y el sedentarismo²⁸.

Conclusión

Los 39 aislamientos de levaduras del género *Candida* representan el 14,9% de frecuencia, la cual es 3 a 5 veces más alta de lo reportado (3 a 5%). La nula presencia de la especie *Candida albicans* es interesante y plantea un aspecto relevante e importante con respecto a las onicomicosis por emergentes. Coincidimos en la conclusión con el estudio de Sarma et al. (2008)²⁸, de dejar de considerar a las levaduras como contaminantes y, en su lugar, considerarlas como cepas emergentes y como una causa significativa de onicomicosis, sobre todo en población mayor de 60 años y en pacientes inmunocomprometidos.

Los pacientes con probabilidades de ser diagnosticados con onicomicosis por levaduras son los que utilizan calzado abierto, con ocupación técnica o profesional y los que consumen alcohol. Se resalta el criterio diagnóstico de que al sospechar onicomicosis, el diagnóstico incluya cultivo para dermatofitos y también levaduras.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

La Secretaría de Educación Pública ha dado apoyo financiero a este trabajo a través del Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP-UAEH-CA-25 Investigación Biomédica).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Miriam Álvarez Suarez por la asesoría en estadística, y a los Dres. Eric Dumonteil y Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma por la revisión y corrección del manuscrito.

Bibliografía

- López-González V, Mayorga-Rodríguez JA. Frecuencia de onicomycosis podal y tiña de los pies en 100 pacientes diabéticos tipo 2. *Dermatol Rev Mex.* 2002;46:254-9.
- Abad-González J, Bonifaz A, Ponce RM. Onicomycosis por *Candida* asociada con diabetes mellitus. *Dermatol Rev Mex.* 2007;51:135-41.
- Arenas R. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:63-7.
- Mayser P, Thoma W, Podobinska M, Geiger M, Ulbricht H, Haak T. Prevalence of fungal foot infections in patients with diabetes mellitus type 1: Underestimation of moccasin-type tinea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:264-8.
- Monzón TA, Cuenca EM, Rodríguez TJL. Estudio epidemiológico sobre las dermatofitosis en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:477-83.
- Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3226-30.
- Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 2006;29:1202-7.
- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: A multicentre survey. *Br J Dermatol.* 1998;139:665-71.
- Lavery AL, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care.* 2003;26:1435-8.
- Szepietowski JC, Reich A, Pacan P, Garlowska E, Baran E, Polish Onychomycosis Study Group. Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:491-6.
- Arenas R, Rubalcaba J, Leyva SJ, Alvarez ZB, Fabián San MG, Rubalcaba MA, et al. Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2. Frecuencia en 143 pacientes ambulatorios. *Dermatol Rev Mex.* 1999;43:1-7.
- Arroyo-López R, Pacheco-Bouthillier D, Pichardo-Reyes EA, Gómez-Rábago R, Benito-Aguilar RE, Garfías-Arvizu A. Prevalencia y agentes patógenos de la onicomycosis en el diabético tipo II. *Rev Sanid Milit Mex.* 1999;53:41-6.
- Manzano P, Méndez LJ, López R, Hernández F, Naquid JM. Frecuencia de micosis superficiales en pacientes diabéticos de consulta externa. *Dermatol Rev Mex.* 1995;39:339-42.
- Marquina A, Rivera D, Castellanos G, López MA, Márquez LP, Rodríguez LM. Factores de riesgo asociados a enfermedad vascular periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Fac Med UNAM.* 2003;46:18-21.
- Ruiz H, Bustos R, Huerta M, González J, Quezada M. Microorganismos en la base de la hiperqueratosis del pie diabético. *Rev Mex Angiol.* 2003;31:37-42.
- Wanzke del Angel V, Arce M, Arenas R, Trejo E, Rocha MA, Miranda LM, et al. Detección de micosis podales y portadores en pacientes diabéticos ambulatorios. Estudio clínico micológico en 106 pacientes. *Dermatol Rev Mex.* 1997;41:216-22.
- Sigurgeirsson B, Steingrimsón O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:48-51.
- Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: Epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol.* 1999;38 Suppl 2:7-12.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 65:1-4.
- Minaric ME, Kalenic S, Vukelic M, Syo D, Belicza M, Vazic BV. Candida infections of diabetic foot ulcers. *Diabetol Croat.* 2005;34:29-35.
- González-Avila M, Gómez-Gómez JV, Espinosa-Texis AP, Imbert-Palafox JL, Becerril-Flores MA, Blasco JL. Uncommon fungi isolated from diabetic patients toenails with or without visible onychomycoses. *Mycopathologia.* 2011;172:207-13.
- Taj-Aldeen SJ, Doiphode SH, Han XY, Kodamaea (Pichia) ohmeri fungaemia in a premature neonate. *J Med Microbiol.* 2006;55:237-9.
- Xiao Y, Kang M, Tang Y, Zong Z, Zhang Y, He C, et al. *Kodamaea ohmeri* as an emerging pathogen in mainland China: 3 case reports and literature review. *Lab Medicine.* 2013;44:e1-9.
- Cornelia LF, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:230-42.
- Pérez MC, Camba M, Tinajas A, Otero A, Iglesias A, Armada E, et al. Peritonitis por *Prototheca wickerhamii* en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2007;27:81-2.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012. p. 108-12. ISBN 978-607-511-037-0.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
- Sarma S, Capoor MR, Deb M, Ramesh V, Aggarwal P. Epidemiologic and clinicomycologic profile of onychomycosis from north India. *Int J Dermatol.* 2008;47:584-7.
- Márquez-Godínez SA, Zonana-Nacach A, Anzaldo-Campos MC, Muñoz-Martínez JA. Riesgo de pie diabético en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una unidad de medicina de familia. *Semergen.* 2014;40:183-8.