

## Susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos de especies de *Candida*

(*In vitro* antifungal susceptibility of *Candida* spp.)

Diana Mora-Lee<sup>1</sup>, Daniela Jaikel-Viquez<sup>2</sup>, Norma T. Gross<sup>3</sup>

### Afiliación Institucional:

<sup>1</sup> Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, Departamento de Microbiología e Inmunología, Sección de Microbiología de Alimentos y Aguas. San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. diana.moralee@ucr.ac.cr

 0000-0002-9059-7810

<sup>2</sup> Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, Departamento de Microbiología e Inmunología, Sección de Micología Médica y Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET). San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. daniela.jaikelviquez@ucr.ac.cr

 0000-0002-3553-5393

<sup>3</sup> Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, Departamento de Microbiología e Inmunología, Sección de Micología Médica, Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET). San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. norma.gross@ucr.ac.cr

 0000-0002-5710-1297

### Abreviaturas:

CLSI, Clinical Laboratory and Standards Institute.

CIM, Concentración Inhibitoria Mínima.

MIC, Minimal Inhibitory Concentration.

SDD, Sensible Dosis Dependiente.

**Conflicto de interés:** Las autoras no poseen conflictos de interés por declarar.

### Agradecimientos y colaboradores

Se agradece a la señorita Alejandra Gómez Arrieta por su apoyo durante la realización de este proyecto.

**Financiamiento:** Este trabajo se subvencionó a través del proyecto B7732 inscrito ante la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

✉ diana.moralee@ucr.ac.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

## Resumen

**Objetivo.** Analizar la susceptibilidad *in vitro* de aislamientos de *Candida* spp. provenientes de onicomicosis obtenidos entre 2016 y 2019, para contribuir con el conocimiento sobre la necesidad o no de realizar pruebas de susceptibilidad a los microorganismos aislados antes de prescribir el tratamiento.

**Métodos.** El estudio consistió en identificar 23 aislamientos de *Candida* spp. utilizando el sistema automatizado Vitek2<sup>®</sup> (bioMérieux, Francia). Se determinó la susceptibilidad *in vitro* de estos aislamientos ante dos antifúngicos tópicos (amorolfina y ciclopirox) y dos antifúngicos sistémicos (fluconazol e itraconazol) por el método de microdilución en caldo M27-A3 del Instituto Estándares para el Laboratorio Clínico (CLSI por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América.

**Resultados.** La mayoría de los aislamientos correspondieron a *Candida parapsilosis* (34,8 %), seguido por *C. albicans* (30,3 %), *C. guilliermondii* (17,4 %), *C. tropicalis* (8,7 %), *C. dubliniensis* (4,4 %) y *C. krusei* (4,4 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las CIMs de los diferentes antifúngicos y en promedio hubo susceptibilidad para todos los antifúngicos analizados. Sin embargo, para fluconazol se encontró un aislamiento con CIM alta de *C. guilliermondii* y un aislamiento resistente de *C. parapsilosis*.

**Conclusiones.** Las directrices internacionales recomiendan pruebas de susceptibilidad para *Candida* spp. de hemocultivos o tejidos tras infecciones sistémicas. En todas las demás candidiasis se identifica la especie y se revisan sus patrones de susceptibilidad en la literatura. Por lo tanto, es de importancia conocer que aislamientos de onicomicosis de *Candida* no-*albicans*, especialmente de *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis*, presentan una susceptibilidad disminuida a ciertos antifúngicos que se utilizan como tratamiento, por lo que se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad en caso de no tener una buena respuesta al tratamiento en casos de onicomicosis por estas levaduras.

**Descriptorios:** Antifúngicos, *Candida* spp., onicomicosis, susceptibilidad antifúngica.

## Abstract

**Aim.** The purpose of this investigation was to determine the *in vitro* susceptibility patterns of *Candida* spp. isolated from onychomycosis, in order to contribute with strategies for optimal clinical laboratory management of patients with onychomycosis infected with these yeasts.

**Methods.** A total of 23 isolates of *Candida* spp. were identified with the automatized system Vitek®2 (system bioMérieux, France). *In vitro* susceptibility patterns were evaluated with two topic antifungals (amorolfine and ciclopirox) and two systemic antifungals (fluconazole and itraconazole) using the Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) broth microdilution M27-A3 guidelines.

**Results.** Most of the isolates were identified as *Candida parapsilosis* (34,8 %), followed by *C. albicans* (30,3 %), *C. guilliermondii* (17,4 %), *C. tropicalis* (8,7 %), *C. dubliniensis* (4,4 %) and *C. krusei* (4,4 %). There were no statistically significant differences among the MICs of the antifungals tested. However, there was one isolate of *C. guilliermondii* with high MIC for fluconazole and one fluconazole resistant isolate of *C. parapsilosis*.

**Conclusions.** Susceptibility tests are only recommended internationally for *Candida* spp. isolated from blood stream or tissue in systemic infections. In every other candidiasis there is only a species identification, while its susceptibility pattern for treatment is reviewed in literature. Therefore, it is important to report that *Candida* no-*albicans* isolates from onychomycosis, especially *C. guilliermondii* and *C. parapsilosis*, have a reduced susceptibility to some antifungals commonly used for treatment. According to the obtained *in vitro* results, we recommend performing antifungal susceptibility testing in those cases of onychomycosis caused by *Candida* spp. no responsive to treatment.

**Keywords:** Antifungal agents, *Candida* spp., fluconazole, itraconazole, amorolfine, ciclopirox, onychomycosis.

**Fecha de recibido:** 05, agosto, 2022

**Fecha de aceptado:** 14, julio, 2023

Las infecciones en las uñas causadas por hongos son conocidas como onicomicosis. Son de distribución universal, con prevalencias variables entre el 2 % al 50 %, según la región, grupo etario, presencia de factores predisponentes, clase social, clima, ocupación y ambiente en donde vive la población analizada. Además, representan entre el 20 % al 40 % de todas las enfermedades generadas por hongos.<sup>1</sup>

Las levaduras son responsables del 5 % al 20 % de los casos de onicomicosis, siendo el segundo agente causal más frecuente, después de los dermatofitos.<sup>1,2</sup> Por otra parte, se ha observado que más de la mitad de los casos de micosis superficiales por *Candida* spp. corresponden a onicomicosis.<sup>3</sup>

En Costa Rica, en el 2004 se reportó que, de 83 aislamientos fúngicos de onicomicosis recolectados durante un año, el 21,3 % pertenecía al género *Candida*.<sup>4</sup> Un porcentaje menor fue encontrado en el período 2007-2010, en donde de 163 hongos aislados de onicomicosis, el 11,6 % fue identificado como *Candida* spp. o *C. albicans*.<sup>5</sup> La levadura más frecuentemente aislada es *C. albicans*; sin embargo, existen reportes en la literatura de casos de otras especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia. Por ejemplo, un estudio realizado en México con 166 casos reportó que la levadura aislada con mayor frecuencia fue *C. parapsilosis*, seguida por *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. famata* y *C. tropicalis*.<sup>6</sup>

Las especies de *Candida* constituyen parte del microbioma humano, por lo que suelen generar infecciones endógenas favorecidas por algún factor predisponente del paciente. Por ello, las onicomiosis por *Candida* spp. se observan con mayor frecuencia en pacientes con su sistema inmunitario deteriorado. Además, se ve favorecida por pérdida en inmunidad local en la unidad ungueal y es más frecuente en pacientes diabéticos, con hipertensión arterial y otras dermatosis.<sup>3,7</sup>

Pese a que las onicomiosis son generalmente consideradas como problemas estéticos, también causan problemas sociales y emocionales; afectando la autoestima y el desempeño social de la persona. Por ejemplo, genera vergüenza al asociarse con malos hábitos de higiene y puede condicionar o dificultar actividades laborales (secretaría, manipulación de alimentos, entre otros).<sup>8</sup> Su alta prevalencia y morbilidad hacen que sea importante de tratar a nivel de salud pública.

Además, no es una patología auto resolutive y puede generar complicaciones,<sup>1</sup> tales como el riesgo aumentado de infecciones bacterianas, riesgo aumentado de celulitis en la pierna, reacción alérgica contra el agente fúngico, dermatitis atópica con intradermorreacción positiva, entre otros. En pacientes diabéticos, una onicomiosis no controlada puede terminar con la amputación de una extremidad, debido a que facilita la formación de úlceras y, con ello, la entrada de microorganismos que pueden llevar a celulitis, osteomielitis y gangrena.<sup>9</sup>

Nos propusimos determinar el patrón de susceptibilidad *in vitro* en especies de *Candida* aisladas de pacientes con onicomiosis en el periodo 2016 - 2019, con el fin de contribuir al conocimiento sobre la necesidad o no de realizar pruebas de susceptibilidad a los microorganismos aislados antes de prescribir el tratamiento.

El tratamiento para la onicomiosis por *Candida* spp. puede darse de forma tópica, oral o combinada. Algunos tratamientos orales recomendados en la literatura son azoles como el itraconazol y fluconazol, y los antifúngicos tópicos más frecuentemente utilizados son el ciclopirox al 8 % y la amorolfina al 5 %, aunque también pueden prescribirse otros como tioconazol, bifonazol, miconazol y ketoconazol.<sup>10-13</sup> Asimismo, para el tratamiento de la onicomiosis en Costa Rica se suele utilizar fluconazol o itraconazol oral en los centros de salud públicos; mientras que los centros

privados, además de estos tratamientos orales, suelen prescribir ciclopirox o amorolfina de uso tópico. Por lo tanto, se analizó la susceptibilidad *in vitro* a estos cuatro antifúngicos de aislamientos costarricenses de especies de *Candida* provenientes de onicomiosis.

---

## Métodos

---

**Aislamientos de *Candida* spp.** Se realizó un estudio de tipo experimental para evaluar la susceptibilidad antifúngica de 23 aislamientos de *Candida* spp., los cuales forman parte de la colección de la Micoteca de la Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. Esta Micoteca se alimenta de aislamientos obtenidos del proyecto ED-539 “Servicio de diagnóstico micológico e información al público”, de la Vicerrectoría de Acción Social, Universidad de Costa Rica. Los aislamientos fueron recolectados durante el período de tiempo comprendido entre los años 2016 y 2019, de los cuales un 61 % provenía de uñas de manos y un 39 % de uñas de pie. Los hongos fueron conservados en aceite en tubos con agar glucosado de Sabouraud a temperatura ambiente ((20 - 30) °C) y se realizó una identificación bioquímica por medio del sistema Vitek2® (bioMérieux, Francia) de los aislamientos para determinar las diferentes especies de *Candida*.

**Pruebas de susceptibilidad.** Los patrones de susceptibilidad se determinaron mediante el método de microdilución en caldo para levaduras M27-A3 del CLSI (Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard M27-A3, CLSI, 2008) para amorolfina, ciclopirox, fluconazol e itraconazol. Como controles se utilizaron las cepas control de *C. krusei* American Type Culture Collection (ATCC, por sus siglas en inglés) 6258 y *C. parapsilosis* ATCC 22019. Las concentraciones finales fueron de (0,25 - 128) µg/mL para fluconazol (Laboratorios Stein S.A., Costa Rica), de (0,031 - 16) µg/mL para itraconazol, de (0,13 - 64) µg/mL para amorolfina y de (0,062 - 32) µg/mL para ciclopirox (Royal Pharm, Hangzhou, China).

La CIM es la concentración más baja de antifúngico que produce una reducción aparente del crecimiento de la levadura (≥ 50 %) al compararla contra el control de crecimiento después de las 48 horas de incubación a 35 °C. La lectura se realizó de forma visual. Los puntos de corte establecidos por el CLSI en su documento M60 para fluconazol para *C. albicans*,

*C. parapsilosis* y *C. tropicalis* según el método son: sensible  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ , SDD  $4 \mu\text{g/mL}$  y resistente  $8 \mu\text{g/mL}$ . *C. krusei* se considera que es intrínsecamente resistente al fluconazol; por lo tanto, los valores de la CIM no deben ser interpretados en esta escala (Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. Document M60. CLSI, 2020). A la fecha el CLSI no dispone de los puntos de corte para fluconazol para *C. guilliermondii* ni *C. dubliniensis*. Tampoco se dispone de puntos de corte correspondientes de itraconazol, ciclopirox ni amorolfina para las especies de *Candida*, por lo que estos resultados se interpretaron como susceptibles o con susceptibilidad disminuida, según la distribución de las CIMs.

**Análisis estadístico.** Cada ensayo se realizó por duplicado. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 20 (SPSS Inc., Chicago, III, EEUU). Se obtuvo un promedio con su respectivo error estándar de la CIM por antifúngico y por tipo de *Candida*. Seguidamente, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar los valores de las CIMs entre los antifúngicos, junto con un análisis de Tukey. También se realizó una t-student

para ver si había diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones mínimas inhibitorias de las *Candida* no-*albicans* contra las *Candida albicans*, por antifúngico.

## Resultados

**Caracterización bioquímica de los aislamientos de especies de *Candida* provenientes de onicomicosis.** La mayoría de los aislamientos estudiados correspondieron a *C. parapsilosis* (34,8 %;  $n = 8$ ), seguido por *C. albicans* (30,3 %;  $n = 7$ ), *C. guilliermondii* (17,4 %;  $n = 4$ ), *C. tropicalis* (8,7 %;  $n = 2$ ), *C. dubliniensis* (4,4 %;  $n = 1$ ) y *C. krusei* (4,4 %;  $n = 1$ ).

**Análisis de la actividad antifúngica in vitro de amorolfina, ciclopirox, fluconazole itraconazol contra aislamientos de especies de *Candida*.** En el Cuadro 1 se presenta la distribución de las CIMs de los aislamientos estudiados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las CIMs de los antifúngicos analizados por la técnica de microdilución en caldo ( $F = 2,695$ ;  $gl = 3$ ;  $p = 0,051$ ).

Cuadro 1. Distribución de la concentración mínima inhibitoria de los aislamientos clínicos de <i>Candida</i> spp. ( $n = 23$ ) provenientes de onicomicosis				
Antifúngico	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	Promedio CIM	Rango	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>
Amorolfina	0,69 ( $\pm 1,69$ )	0,13 - 8,00	0,13	1,70
Ciclopirox	0,45 ( $\pm 0,12$ )	0,06 - 0,50	0,50	0,50
Fluconazol	3,03 ( $\pm 6,85$ )	0,25 - 32,00	0,75	8,00
Itraconazol	0,45 ( $\pm 1,69$ )	0,03 - 8,00	0,09	0,25

Al analizar los patrones de susceptibilidad *in vitro* por especie (Cuadro 2), se observó que todas las especies de los aislamientos estudiados fueron susceptibles al ciclopirox. Un único aislamiento

de *C. tropicalis* mostró susceptibilidad disminuida a la amorolfina, y solo un aislamiento de *C. guilliermondii* presentó susceptibilidad disminuida al itraconazol.

Cuadro 2. Distribución de la concentración mínima inhibitoria de los aislamientos clínicos de <i>Candida</i> spp. ( $n = 23$ ) provenientes de onicomicosis, por especie				
Especie	CIM de los antifúngicos ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	Amorolfina	Ciclopirox	Fluconazol	Itraconazol
<i>C. parapsilosis</i> ( $n = 8$ )	0,18 ( $\pm 0,08$ )	0,47 ( $\pm 0,09$ )	2,38 ( $\pm 2,55$ )	0,09 ( $\pm 0,03$ )
<i>C. albicans</i> ( $n = 7$ )	0,59 ( $\pm 0,70$ )	0,40 ( $\pm 0,18$ )	0,27 ( $\pm 0,05$ )	0,03 ( $\pm 0,00$ )
<i>C. guilliermondii</i> ( $n = 4$ )	0,38 ( $\pm 0,42$ )	0,50 ( $\pm 0,00$ )	9,25 ( $\pm 15,17$ )	2,13 ( $\pm 3,92$ )
<i>C. tropicalis</i> ( $n = 2$ )	4,06 ( $\pm 5,57$ )	0,50 ( $\pm 0,00$ )	0,75 ( $\pm 0,35$ )	0,17 ( $\pm 0,11$ )
<i>C. dubliniensis</i> ( $n = 1$ )	0,13	0,25	0,25	0,03
<i>C. krusei</i> ( $n = 1$ )	0,13	0,50	8,00	0,13

El 13,04 % de los aislamientos demostraron resistencia al fluconazol (CIM  $\geq$  8,00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Las especies donde se encontró resistencia fueron *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis*. También se observó un aislamiento *C. parapsilosis* SDD (CIM = 4,00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (Cuadro 2).

---

## Discusión

---

De los 23 aislamientos clínicos de *Candida* spp., la mayoría correspondía a *C. parapsilosis*, seguido por *C. albicans* y *C. guilliermondii*. Otros autores también han reportado una mayor cantidad de aislamientos de *C. parapsilosis* que de *C. albicans* en onicomicosis.<sup>6,14-16</sup> No obstante, también existen autores que reportan una predominancia de la especie *C. albicans* en las onicomicosis causadas por levaduras, en las cuales *C. parapsilosis* suele ser el segundo o tercero en frecuencia de aislamiento.<sup>17-19</sup> En Costa Rica, en el 2007 se publicó un estudio con 13 aislamientos de *Candida* spp. provenientes de onicomicosis, de las cuales el 53,8 % pertenecía a *C. albicans* y el 30,8 % a *C. parapsilosis*.<sup>20</sup> Pese a la inversión en las proporciones de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en comparación con este análisis, el estudio del 2007 fue publicado casi 10 años antes. Durante el 2006 se aislaron levaduras del 75 % de los participantes de un estudio en el Hospital San Juan de Dios, de las cuales el 55,2 % se identificaron como *C. parapsilosis*, 15,5 % *C. tropicalis* y 3 % *C. albicans*.<sup>21</sup> En un estudio retrospectivo, se identificó que la especie causante de candidemia más frecuente en el periodo del 2007 al 2011 en el Hospital México fue *C. parapsilosis* (42 %), seguido por *C. albicans* (38 %) y *C. tropicalis* (10 %). Los autores encontraron relación de las candidemias con el uso de catéter venoso central y proponen que la levadura logró alcanzar este catéter por medio de las manos del personal de atención.<sup>22</sup> Si bien, ninguno de los dos estudios reporta sobre onicomicosis, sí se indica la distribución de las especies de *Candida* en manos en estas muestras de población costarricense y, al igual que en este estudio, *C. parapsilosis* fue aislada en mayor porcentaje que *C. albicans*. Puesto que *Candida* spp. se asocia a infecciones endógenas, es posible que las especies habitantes de las manos sean las mismas causantes de onicomicosis en pacientes susceptibles.

En cuanto a la susceptibilidad *in vitro* de las diferentes especies de *Candida*, la mayoría de los aislamientos fueron susceptibles al itraconazol, mientras que con el ciclopirox se observó una menor

variación de resultados entre los aislamientos. En la literatura se reportan CIMs de ciclopirox similares a los obtenidos en este estudio, con poca variación entre sí (0,06 - 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para cinco aislamientos de *Candida* spp.<sup>23</sup> En otro estudio con 14 aislamientos de micosis superficiales de *Candida* spp., obtuvieron CIMs entre 0,03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a 0,06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , lo que indica poca variación entre aislamientos, pero con concentraciones aún más bajas que las obtenidas en este estudio, reafirmando la efectividad *in vitro* de este antifúngico.<sup>24</sup> También se ha reportado que en 200 aislamientos de *Candida* spp. se observaron CIMs entre 0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a 4,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para ciclopirox,<sup>25</sup> lo que es mayor y más variable en comparación con lo obtenido en nuestro estudio, pero siempre en el rango susceptible.

Para amorolfina la mayoría de las CIMs fueron bajas, mostrando una tendencia de susceptibilidad a este antifúngico, solamente un aislamiento (4,3 %) de *C. tropicalis* mostró una CIM alta. Similarmente, se reporta entre 17 % a 30 % de aislamientos de esta especie con CIMs altas ante este antifúngico tópico.<sup>26-28</sup> Por otra parte, se ha demostrado su eficiencia *in vivo*, por ejemplo, en un estudio de pacientes con uñas afectadas por *Candida* spp. tratados con amorolfina tópica dos veces por semana, más de la mitad fueron completamente curadas a las 40 semanas.<sup>29</sup>

Entre las CIMs del fluconazol destacan los promedios de *C. parapsilosis* y *C. krusei* por sus resultados elevados respecto los puntos de corte establecidos por la CLSI. En *C. krusei* es lo esperado, al ser esta especie intrínsecamente resistente al fluconazol. En un aislamiento de *C. parapsilosis* se observó SDD y otro resistente al fluconazol; lo cual representa un 25 % de aislamientos no sensibles a este antifúngico. Previamente en Costa Rica, se había reportado un 29 % de resistencia al fluconazol en *C. parapsilosis* de candidemias.<sup>30</sup> Similarmente, en otro estudio realizado en India se aislaron 199 *C. parapsilosis* de muestras clínicas de las cuales el 32 % no eran sensibles al fluconazol por el mismo método.<sup>31</sup> Llama la atención que en un estudio en Sudáfrica reportaron que de 73 *C. parapsilosis* aisladas de candidemias en neonatos, el 93 % no eran sensibles al fluconazol (57 resistentes y 11 SDD),<sup>32</sup> utilizando también el mismo método. En los resultados reportados en nuestro estudio, así como en los consultados en literatura, los aislamientos de *C. parapsilosis* resistentes a fluconazol fueron susceptibles al itraconazol.<sup>31,32</sup> Está reportado que, al

exponer la cepa de *C. parapsilosis* a concentraciones sub-inhedorias de fluconazol, esta se adapta y desarrolla resistencia al fluconazol, pero continúa siendo susceptible al itraconazol.<sup>33</sup>

En cuanto a *C. guilliermondii* un aislamiento presentó CIM alta al fluconazol. En un estudio previo, un 75,2 % de aislamientos de *C. guilliermondii* fueron sensibles al fluconazol, lo cual resulta bajo comparado al 97,8 % de aislamientos de *C. albicans* sensibles del mismo estudio. Estos autores también observaron que los aislamientos de *C. guilliermondii* provenientes de sangre presentaron mayor sensibilidad (85,0 %) que los aislamientos provenientes de piel y tejido blando (67,7 %).<sup>34</sup>

Es de interés mencionar que el mismo aislamiento con susceptibilidad disminuida al fluconazol de *C. guilliermondii* también presentó una susceptibilidad disminuida respecto a *C. albicans* para itraconazol y para amorolfina. En la literatura se reportan aislamientos de *C. guilliermondii* con susceptibilidad disminuida a múltiples azoles.<sup>35,36</sup> En un estudio retrospectivo en Italia, se reportaron que de 21 aislamientos de *C. guilliermondii* obtenidos de fungemias, el 91 % era susceptible al fluconazol y solo el 76 % al itraconazol<sup>37</sup>. Pese a los reportes previos de susceptibilidad disminuida de *C. guilliermondii* a los azoles, hasta nuestro conocimiento no hay reportes de susceptibilidad disminuida en aislamientos de onicomicosis.

Retomando el itraconazol, en este se observó el menor promedio de CIM. A grandes rasgos, los aislamientos fueron susceptibles al itraconazol, con excepción del aislamiento de *C. guilliermondii* discutido anteriormente. Para *Candida* spp. de onicomicosis se han reportado rangos de CIMs semejantes (CIM (0,031 - 4) µg/mL)<sup>16</sup>, e inclusive menores (CIM (0,015 - 0,50) µg/mL)<sup>19</sup> con respecto a nuestro estudio. Por el contrario, se ha documentado que entre un 4 % a un 18,8 % de aislamientos de *Candida* spp. de uñas mostraba susceptibilidad disminuida al itraconazol.<sup>6,38</sup>

En conclusión, de los aislamientos estudiados, la especie predominante fue *C. parapsilosis*, seguida por *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* y *C. krusei*. En promedio se observaron CIMs bajas a los antifúngicos orales y tópicos analizados para las especies de *Candida* estudiadas. Es de interés el hallazgo de una tendencia en los

patrones de susceptibilidad al fluconazol donde las CIMs son mayores en las especies *C. no-albicans*. Llama la atención la presencia de un aislamiento de *C. parapsilosis* resistente y uno de *C. guilliermondii* con CIM alta al fluconazol, lo cual cobra importancia en vista de que no se suelen realizar pruebas de susceptibilidad para candidiasis que no sean asociadas a infecciones sistémicas, por lo que se debe considerar la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad en caso de no tener una buena respuesta al tratamiento en casos de onicomicosis.

---

## Referencias

---

1. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis - Epidemiology, Diagnosis and Management. Indian J Med Microbiol. 2008; 26:108-116. DOI:10.1016/s0255-0857(21)01924-1
2. Jayatilake JAMS, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. Candidal onychomycosis: A mini-review. Mycopathologia. 2009; 168:165-173. DOI:10.1007/s11046-009-9212-x
3. Alvarado A, Hernández-Álvarez G, Fernández R, Arenas R. Onicomicosis por *Candida* en las uñas de las manos. Dermatol Rev Mex. 2014; 58:323-330.
4. Salas-Campos I, Chaves-Madrigal O. Agentes de onicomicosis en Costa Rica. Rev Costarric Cienc Med. 2004; 25:43-47.
5. Salas Campos I, Gross Martínez N. Agentes etiológicos de onicomicosis diagnosticadas en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. Acta med costarric. 2012; 54:114-118.
6. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Arenas R, Hernández-Hernández F, Millán-Chiu B, Torres-Rodríguez J, et al. Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. Rev Iberoam Micol. 2011; 28:32-35. DOI:10.1016/j.riam.2010.11.002
7. Molina VD, Espíndola YS, de La Paz AS, Deseuza AS, Ponce-Olivera RM, Araiza J, et al. Onychomycosis caused by three *Candida* species. Dermatologia Cosmet Med y Quir. 2013; 11:23-25.
8. Ballesté R, Mousqués N, Gezuele E. Onicomicosis: revisión del tema. Rev Med Urug. 2003; 19:93-106.
9. Cathcart S, Cantrell W, Elewski B. Onychomycosis and diabetes. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:1119-1122. DOI:10.1111/j.1468-3083.2009.03225.x
10. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:853-867. DOI:10.1016/j.jaad.2018.05.1260

11. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, *et al.* Amorolfine vs. ciclopirox - lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015; 32:40-45. DOI:10.5114/pdia.2014.40968
12. Alfaro S. DA, González F. CG. Onicomycosis en pediatría: Actualización y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2020; 91:131-138. DOI:10.32641/rchped.v91i1.1309
13. Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med.* 2020; 30:100949. DOI:10.1016/j.mycmed.2020.100949
14. Pakshir K, Zomorodian K, Zakaei A, Motamedi M, Rahimi Ghiasi M, Karamitalab M. Molecular identification and *in vitro* antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from patients with onychomycosis. *Curr Med Mycol.* 2015; 1:26-32. DOI:10.18869/acadpub.cmm.1.4.26
15. Sav H, Baris A, Turan D, Altinbas R, Sen S. The frequency, antifungal susceptibility and enzymatic profiles of *Candida* species in cases of onychomycosis infection. *Microb Pathog.* 2018; 116:257-262. DOI:10.1016/j.micpath.2018.01.036
16. Ataide FS, Chaul MH, el Essal FE, Costa CR, Souza L, Fernandes O, *et al.* Antifungal susceptibility patterns of yeasts and filamentous fungi isolated from nail infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:1479-1485. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04315.x
17. Youssef A ben, Kallel A, Azaiz Z, Jemel S, Bada N, Chouchen A, *et al.* Onychomycosis: Which fungal species are involved? Experience of the Laboratory of Parasitology-Mycology of the Rabta Hospital of Tunis. *J Mycol Med.* 2018; 28:651-654. DOI:10.1016/j.mycmed.2018.07.005
18. Zuluaga de C A, de Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, *et al.* Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2005; 33:251-256.
19. Mobin M, Szeszs MW, Takahashi JP, Martins M, Porto JC, Teles JB, *et al.* Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from horticulturists with onychomycosis in Piauí, Brazil. *Iran. J Public Health.* 2018; 47:1816-1821.
20. Salas I, Gross N, Carrillo P. Micosis superficiales diagnosticadas en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. *Rev Costarric Cienc Med.* 2007; 28:29-35.
21. Carrillo Dover P, Alvarez Vega C, Salas Campos I, Mora Brenes N. Aislamiento de *Candida* spp. y otras levaduras en el personal que labora en áreas críticas del Hospital San Juan de Dios. *Acta med costarric* 2009; 51:165-171. DOI:10.51481/amc.v51i3.443
22. Villalobos JM, Castro JA, Avilés Á, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33:159-165.
23. Kokjohn K, Bradley M, Griffiths B, Ghannoum M. Evaluation of *in vitro* activity of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. *Int J Dermatol.* 2003; 42:11-17. DOI:10.1046/j.1365-4362.42.s1.4.x
24. Gupta AK, Kohli Y. *In vitro* susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and non dermatophytes, and *in vitro* evaluation of combination antifungal activity. *Br J Dermatol.* 2003; 149:296-305. DOI:10.1046/j.1365-2133.2003.05418.x
25. Teixeira Figueiredo V, de Assis Santos D, Resende MA, Soares Hamdan J. Identification and *in vitro* antifungal susceptibility testing of 200 clinical isolates of *Candida* spp. responsible for fingernail infections. *Mycopathologia.* 2007; 164:27-33. DOI:10.1007/s11046-007-9027-6
26. Kwok YKC, Tay YK, Goh CL, Kamarudin A, Koh MT, Seow CS. Epidemiology and *in vitro* activity of antimycotics against candidal vaginal/skin/nail infections in Singapore. *Int J Dermatol.* 1998; 37:145-149. DOI:10.1046/j.1365-4362.1998.00038.x
27. Li R, Wan Z, Wang AP, Shen YN, Lu CM, Li M, *et al.* *In vitro* susceptibility testing of amorolfine in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. *Mycoses.* 2004; 47:402-406. DOI:10.1111/j.1439-0507.2004.01014.x
28. de Vroey C, Desmet P, Mukamurangwa P, Li Z, Raes-Wuytack C. Further studies on the *in vitro* antifungal activity of amorolfine. *Mycoses.* 1996; 39:41-44.
29. Lestringant GG, Nsanze H, Nada M, Usmani MA, Micallef RA, Montague A, *et al.* Effectiveness of amorolfine 5 % nail lacquer in the treatment of long-duration *Candida* onychomycosis with chronic paronychia. *J Dermatolog Treat.* 1996; 7:89-92. DOI:10.3109/09546639609089536
30. Jaikel-Viquez D, Villalobos-Castro S, Ortiz-Solano D, Chaves-González LE, Gross NT. Antifungal activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B and caspofungin against *Candida parapsilosis* blood isolates. *Acta Sci Microbiol.* 2020; 3:53-58. DOI:10.31080/ASMI.2020.03.0677
31. Singh A, Singh PK, de Groot T, Kumar A, Mathur P, Tarai B, *et al.* Emergence of clonal fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clinical isolates in a multicentre laboratory-based surveillance study in India. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74:1260-1268. DOI:10.1093/jac/dkz029
32. Magobo RE, Lockhart SR, Govender NP. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* strains with a Y132F substitution in the ERG11 gene causing invasive infections in a neonatal unit, South Africa. *Mycoses.* 2020; 63:471-477. DOI:10.1111/myc.13070
33. Papp C, Bohner F, Kocsis K, Varga M, Szekeres A, Bodai L, *et al.* Triazole evolution of *Candida parapsilosis* results in cross-resistance to other antifungal drugs, influences stress responses, and alters virulence in an antifungal drug-dependent manner. *mSphere.* 2020; 5:1-15. DOI:https://doi.org/10.1128/mSphere.00821-20.

Susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp.

34. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang SC, *et al.* *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: Geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:3551-3556. DOI:10.1128/JCM.00865-06
35. Savini V, Catavittello C, di Marzio I, Masciarelli G, Astolfi D, Balbinot A, *et al.* Pan-azole-resistant *Candida guilliermondii* from a leukemia patient's silent funguria. *Mycopathologia.* 2010; 169:457-459. DOI:10.1007/s11046-010-9278-5
36. Tietz HJ, Czaika V, Sterry W. Case report. Osteomyelitis caused by high resistant *Candida guilliermondii*. *Mycoses.* 1999; 42:577-580. DOI:10.1046/j.1439-0507.1999.00497.x
37. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G, *et al.* *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2458-2464. DOI:10.1128/JCM.00356-06
38. Vieille Oyarzo P, Cruz Choappa R. Onicomicosis por levaduras: agentes y estudio de sensibilidad en la región de Valparaíso, Chile. *Rev Iberoam Micol* 2015; 32:129-133. DOI:10.1016/j.riam.2014.03.001