

---

---

## Frecuencia de micosis superficiales: estudio comparativo en pacientes diabéticos tipo 2 y en individuos no diabéticos.

Leila García-Humbría<sup>1</sup>, Nicole Richard-Yégres<sup>1</sup>, Maigualida Pérez-Blanco<sup>1</sup>, Francisco Yégres<sup>1</sup>, Mireya Mendoza<sup>2</sup>, Arnaldo Acosta<sup>1</sup>, Rosaura Hernández<sup>1</sup> y Eluz Zárraga<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda", Coro, <sup>2</sup>Laboratorio de Micología, Instituto de Biomedicina, Caracas y <sup>3</sup>Hospital Rafael Calles Sierra, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Punto Fijo, Venezuela. Correo electrónico: humbria\_leyla@hotmail.com. maperez@reacciun.ve

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, dermatofitosis, candidosis, onicomicosis, *Pitiriasis versicolor*, micosis superficiales

**Resumen.** Se considera que las micosis superficiales son más frecuentes en pacientes diabéticos tipo 2 (DM-2) especialmente la onicomicosis y la *Tinea pedis*. El objetivo de este estudio fue comparar la frecuencia de dermatofitosis, candidiasis y pitiriasis versicolor entre 40 pacientes DM-2 y 40 personas sanas, de ambos sexos con 40 años de edad o más. Se realizó examen clínico, metabólico, micológico e inmunológico con antígenos de *Candida albicans*. Treinta diabéticos (75%) y 26 (65%) individuos del grupo control presentaron una alta frecuencia de micosis superficiales (diferencia no significativa  $p=0,329$ ). No se detectó ningún caso de pitiriasis versicolor en los diabéticos. Estos presentaron con mucho mayor frecuencia *Tinea unguium* concomitante a *Tinea pedis*. *Trichophyton rubrum* fue el dermatofito predominante 18/23 (78%) en diabéticos y 8/16 (50%) en no diabéticos. Se aisló *Candida* como comensal en mucosa oral: en 23 (58%) diabéticos y en 21/(52%) no diabéticos (el serotipo A fue el más frecuente), y en onicomicosis: 11/40 (28%) diabéticos y 12/40 (30%) no diabéticos. La respuesta inmunitaria fue la misma en ambos grupos: celular 100% y humoral 20%. No se observó correlación estadística entre la frecuencia de las micosis superficiales, los niveles de glucosa en sangre, los valores de hemoglobina glicosilada ni el tiempo de evolución de la diabetes. La alta susceptibilidad a infecciones por dermatofitos y *Candida* sp. estaría relacionada con la edad y no con la condición de diabético tipo 2 en estos pacientes.

## **Superficial mycoses: comparative study between type 2 diabetic patients and a non-diabetic control group.**

*Invest Clín* 2005; 46(1): 65 - 74

**Key words:** Type-2 diabetes, mellitus, dermatophytoses, candidosis, onychomycosis, Pitiriasis versicolor, superficial mycosis

**Abstract.** Superficial mycoses are considered to affect more frequently patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2), specially onychomycosis and *Tinea pedis*. The purpose of this study was to compare the dermatophytoses, candidiasis and Pitiriasis versicolor frequency between 40 patients with DM-2 and 40 healthy persons of either sex, 40 years old or more. Clinical, metabolic, mycologic and immunologic studies against *Candida albicans*, were carried out. Both diabetics 75% (30/40) and controls 65% (26/40) presented a high frequency of superficial mycoses (no significant difference  $p=0,329$ ). Pitiriasis versicolor was not detected in diabetic patients. They presented *Tinea unguium*, concomitant with *Tinea pedis*, with a higher frequency. The predominant dermatophyte was *Trichophyton rubrum* 18/23 (78%) in diabetics and 8/16 (50%) in non diabetics. *Candida* was isolated as commensal from oral mucous: 23/40 (58%) in diabetics and 21/40 (52%) in non diabetics (serotipo A was the more frequent), and from onychomycosis: 11/40 (28%) in diabetics and 12/40 (30%) in non diabetics. The immunological response was the same in both groups: celular 100%, humoral 20%. No statistical correlation among superficial mycoses, blood glucose level, glycosylated hemoglobin values or the time suffering the disease was observed. The high susceptibility to dermatophytes and *Candida* sp. infection showed to be associated with age and no with the diabetic type 2 condition in those patients.

Recibido: 04-11-2003. Aceptado: 16-09-2004.

### **INTRODUCCIÓN**

Se ha sugerido que las personas con diabetes mellitus son susceptibles a las infecciones de origen fúngico, postulándose que las posibles causas del incremento de la prevalencia de las mismas estarían relacionadas con alteraciones de la respuesta inmunitaria (1, 2).

El 80% de los individuos diabéticos padece de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) o diabetes del adulto, sin embargo existen pocos estudios que relacionen las infecciones micóticas con esta patología (3-6). El objetivo de esta investigación fue comparar la

frecuencia de micosis superficiales causadas por especies de *Candida*, dermatofitos y *Malassezia* y la respuesta celular y humoral con antígenos de *Candida albicans*. en individuos diabéticos tipo 2 y la frecuencia en individuos no afectados por esta patología crónica.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se seleccionó una muestra probabilística intencional, significativa, entre un universo de 333 pacientes que formaban parte de un estudio de pesquiasaje de diabetes, registrados en el Hospital tipo I "Francisco

Bustamante”, Cumarebo, Municipio Autónomo Zamora, situado en la zona semiárida del Estado Falcón, Venezuela. Los individuos diabéticos tipo 2 fueron seleccionados tomando en cuenta los criterios de inclusión establecidos: edad comprendida entre 40-65 años, de ambos sexos, antecedente personal de DM-2, independientemente del tiempo de evolución. El grupo control fue seleccionado del mismo Municipio (sin antecedentes conocidos o con seguridad que no eran diabéticos) con el mismo rango de edad. Se excluyeron los individuos que manifestaron estar recibiendo terapia tópica o sistémica a base de antimicrobianos, citotáticos y especialmente aquella que pudiera producir alteraciones del sistema inmunitario y/o de la flora microbiana residente. Los individuos seleccionados fueron informados del estudio e incluidos, una vez manifestado por escrito su aceptación. A cada participante se le realizó una ficha encuesta para el registro de información consistente en: datos de identificación, examen clínico, estudio micológico, inmunológico y metabólico. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética para Ciencias de la Salud, de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, estado Falcón, Venezuela.

Se estudiaron 80 individuos: 40 diabéticos tipo 2, (28 mujeres y 12 hombres, en edades comprendidas entre 40-65 años, con media de  $56 \pm 7,98$  años) y un grupo control conformado por 40 individuos (31 mujeres y 9 hombres, en edades comprendidas entre 40-65 años, con media de  $50 \pm 7,39$  años), sin antecedentes conocidos de diabetes.

A cada individuo se le realizó evaluación clínico-dermatológica, consistente en la inspección de piel, mucosas y uñas a fin de detectar lesiones sugestivas de micosis superficiales. En aquellos pacientes que presentaban lesiones clínicas de candidosis cutánea o dermatofitosis, se tomó una muestra mediante raspado con bisturí estéril; en casos de Pitiriasis versicolor, la

muestra fue obtenida por el método de la cinta adhesiva. Para establecer el comensalismo o parasitismo por *C. albicans* se realizó hisopado de la mucosa oral.

El diagnóstico de candidiasis de Pitiriasis versicolor se confirmó por la observación microscópica de las muestras coloreadas con azul de metileno al 0,05%. En candidosis y dermatofitosis se realizó examen directo con Hidróxido de Potasio (KOH) al 10% y cultivo en agar Sabouraud incubado a 23-25°C. Las levaduras fueron identificadas a través de estudios morfológicos (producción de clamidosporas en medio bilis agar y filamentación en cámara húmeda en medio Corn Meal Tween 80), fisiológicos (hidrólisis de la urea y termotolerancia a 37° y 42°C) y bioquímicos (asimilación de carbohidratos); las cepas de hongos filamentosos fueron identificadas por criterios morfológicos, macroscópicos y microscópicos (7, 8).

Las cepas de *C. albicans* identificadas fueron serotipificadas según técnica ya descrita (9). Las cepas tipificadas de *C. albicans* 3153 serotipo A y 3156 serotipo B utilizadas como controles y los sueros hiperinmunes para el serotipo A y B de *C. albicans* obtenidos a partir de conejos blancos de New Zealands, fueron suministrados por el Instituto de Biomedicina (IB), Caracas, Venezuela.

En cada individuo se estudió la respuesta celular y humoral utilizando un antígeno metabólico (candidina), suministrado por el IB. La respuesta celular fue evaluada mediante prueba de hipersensibilidad tardía con candidina diluida 1:200, administrando 0,1 mL por vía intradérmica y posterior lectura en milímetros a las 48 horas. Para evaluar la respuesta inmunitaria humoral se realizó determinación sérica, cualitativa y cuantitativa de anticuerpos específicos contra *C. albicans*, mediante la técnica de Inmunodifusión doble en agarosa (10).

A todos los individuos se les determinaron los niveles de glicemia en ayunas por

el método enzimático (Rango de valores normales de 70-110 mg/dL) (11). A los pacientes diabéticos se les cuantificaron además, los niveles de hemoglobina glicosilada (Rango de valores normales  $\leq$  8,3%), según técnica descrita (12).

Los resultados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 10.0 para Windows. Se utilizó chi cuadrado ( $X^2$ ), correlación de Spearman y la razón de momios "Odds ratios" (ORs), considerándose resultados estadísticamente significativos cuando los valores fueron menores o iguales a 0,05; en el caso de ORs cuando los valores fueron mayores a uno.

## RESULTADOS

La concordancia entre el diagnóstico clínico presuntivo y examen micológico positivo de los pacientes estudiados fue de 90%.

Las micosis superficiales se presentaron en 30 individuos diabéticos y 26 controles, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En los diabéticos, la relación entre la frecuencia de los casos que presentaron micosis con más de una localización fue el doble (30/17,5 $\sim$ 1,71). La asociación *Tinea unguium*/*Tinea pedis* fue 3,5 veces mayor (17,5/5,0 $\sim$ 3,50) que en el grupo control: ORs=9,06 (intervalo de confianza 95%, CI 0,98-70,74), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,025$ ). Solamente en dos (5%) personas no diabéticas se confirmó el parasitismo por *Malassezia* sp. (Tabla I).

La mayoría de los individuos diabéticos (28/30; 93%) que presentaron enfermedad micótica tenían menos de 10 años de evolución de la diabetes; no se detectó incremento de la frecuencia en relación al tiempo de evolución de la enfermedad. (Correlación Spearman,  $p=0,277$ ).

En los casos de dermatofitosis, *Trichophyton rubrum* fue el agente aislado con

más frecuencia: 18/23 (78%) en diabéticos y 9/16 (56%) en el grupo control (Fig. 1).

La *Tinea unguium* fue la dermatofitosis más frecuente en ambos grupos. Todos los casos diagnosticados correspondieron a uñas de pies, siendo la forma clínica más frecuentemente observada en ambos grupos la onicomicosis subungueal distal: 16/19 (84%) en diabéticos y 7/8 (87%) en el grupo control. *T. rubrum* fue el agente causal predominante en los dos grupos (Tabla II).

La onicomicosis por *Candida* sp fue igualmente frecuente en los dos grupos evaluados. Se evidenció una frecuencia de casi el doble en uñas de manos en el grupo control y de pies en los diabéticos. En este último hubo un solo caso de doble localización (Fig. 2).

La forma clínica más frecuente fue la onicomicosis subungueal distal, observándose en 8/11(73%) diabéticos y en 7/12 (58%) del grupo control. La paroniquia fue observada en uñas de manos en un solo caso del grupo diabético y en seis casos del grupo control.

La especie más frecuentemente aislada en ambos grupos fue *C. parapsilosis*. *C. albicans* serotipo A fue aislada solamente en el grupo diabético (Tabla III).

Al comparar la frecuencia de casos de onicomicosis con relación a la edad, se evidenció en los pacientes diabéticos y en lo del grupo control un incremento a partir de los 60 años, observándose la mayor frecuencia en el grupo de 60-65 años, con DM-2: 16/17 (94%) (Tabla IV).

El estudio de la mucosa oral no evidenció lesiones sugestivas de candidosis en los dos grupos estudiados. En ambos grupos *C. albicans* fue la especie aislada con más frecuencia como comensal: 13/40 (32,5%) en diabéticos y 10/40 (25%) en el grupo control, predominando el serotipo A. Otras especies menos frecuentes fueron: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* (Tabla V).

**TABLA I**  
MICOSIS SUPERFICIALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y GRUPO CONTROL

Micosis	Diabéticos		Grupo control	
	n=40	%	n=40	%
<b>Una sola localización</b>				
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp.	7	17,5	9	22,5
<i>Tinea unguium</i>	8	20	5	12,5
<i>T. pedis</i>	3	7,5	3	7,5
<i>T. cruris</i>	-	-	2	5
Sub-total	18	45	19	47,5
<b>Más de una localización</b>				
<i>T. unguium</i> + <i>T. cruris</i>	1	2,5	-	-
<i>T. unguium</i> + <i>T. pedis</i>	7*	17,5	1*	2,5
<i>T. unguium</i> + <i>T. corporis</i>	-	-	1	2,5
<i>T. unguium</i> + <i>T. pedis</i> + <i>T. cruris</i>	-	-	1	2,5
<i>T. pedis</i> + Pitiriasis versicolor	-	-	1	2,5
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp. + Pitiriasis versicolor	-	-	1	2,5
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp. + <i>T. unguium</i>	2	5	-	-
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp. + <i>T. pedis</i>	1	2,5	1	2,5
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp. + <i>T. cruris</i>	-	-	1	2,5
Onicomycosis por <i>Candida</i> sp. + <i>T. unguium</i> + <i>T. Pedis</i>	1	2,5	-	-
Sub-total	12	30	7	17,5
<b>Total General</b>	<b>30</b>	<b>75</b>	<b>26</b>	<b>65</b>

\*(ORs: 9,06). (X<sup>2</sup>, p=0,025).

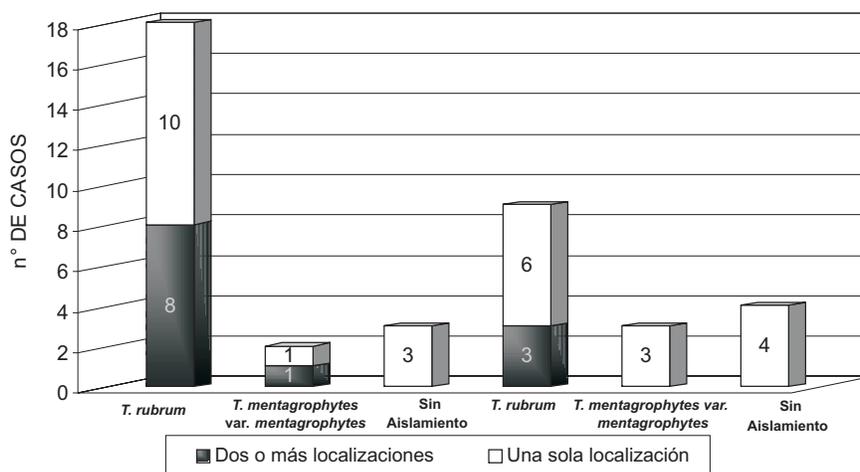


Fig. 1. Distribución de los agentes causales de dermatofitosis en pacientes diabéticos tipo 2 y grupo control, según localización.

**TABLA II**  
AGENTES CAUSALES DE *Tinea unguium* EN UÑAS DE PIES DE PACIENTES DIABÉTICOS Y GRUPO CONTROL

Agente causal	Diabéticos		Grupo control	
	N	%	N	%
<i>Trichophyton rubrum</i>	14	74	5	63
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	2	10	1	12
Sin aislamiento*	3	16	2	25
Total	19	100	8	100

\*Diagnóstico clínico y examen directo positivo.

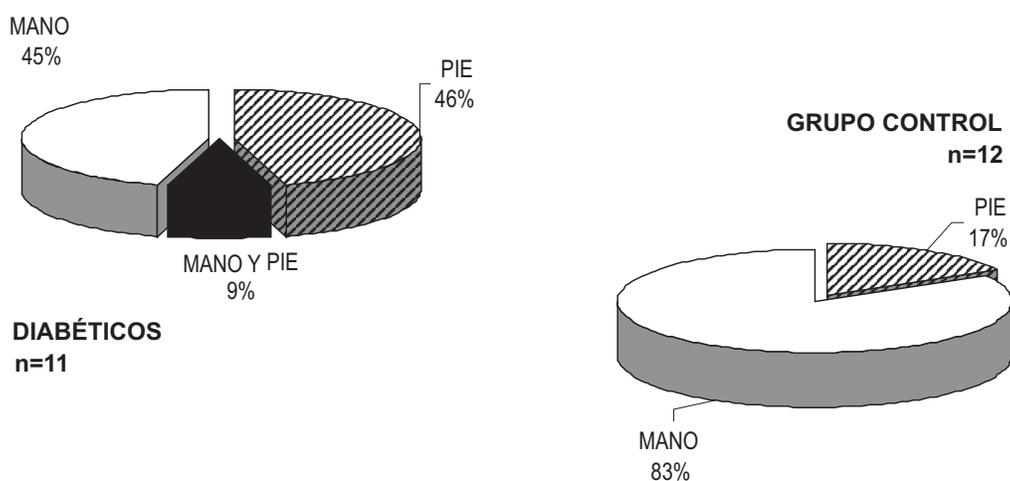


Fig. 2. Localización de onicomicosis por levaduras del género *Candida* en pacientes diabéticos tipo 2 y grupo control.

**TABLA III**  
LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA* COMO AGENTES CAUSALES DE ONICOMICOSIS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y GRUPO CONTROL

Agente causal	Diabéticos		Grupo Control	
	n= 11	%	n= 12	%
<i>C. albicans</i> serotipo A	4	36	-	-
<i>C. krusei</i>	-	-	1	8
<i>C. parapsilosis</i>	5	46	5	42
<i>C. tropicalis</i>	1	9	2	17
<i>C. sake</i>	-	-	1	8
Sin aislamiento*	1	9	3	25
Total	11	100	12	100

\*Diagnóstico clínico y examen directo positivo.

**TABLA IV**  
RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA DE ONICOMICOSIS Y EDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y GRUPO CONTROL

Grupo etario (años)	Diabéticos			Grupo control		
	Total	n=40	%	Total	n=40	%
40-59	23	11	48	35	17	48
60-65	17	16	94	5	3	60
Total	40	27/40	68	40	20/40	50

**TABLA V**  
COMENSALISMO POR LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA* EN MUCOSA ORAL DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y GRUPO CONTROL

Especies de <i>Candida</i>	Diabéticos		Grupo control	
	n=40	%	n=40	%
<i>Candida albicans</i> serotipo A	13	32,5	10	25
<i>C. albicans</i> serotipo B	2	5	1	2,5
<i>C. tropicalis</i>	3	7,5	5	12,5
<i>C. parapsilosis</i>	3	7,5	3	7,5
<i>C. glabrata</i>	2	5	2	5
Total (aislamiento)	*23	57,5	*21	52,5

\*X<sup>2</sup>, p= 0,653.

Los 80 individuos estudiados fueron positivos a la candidina. Se evidenció la presencia de anticuerpos específicos a títulos bajos (hasta 1:4) frente a antígenos de *C. albicans* en 8/40 (20%), de cada grupo evaluado. La positividad fue independiente de que la persona presentara concomitantemente lesiones en uñas o comensalismo por esta especie.

En el grupo diabético se duplicó la frecuencia de enfermedad micótica cuando los niveles de glicemia estuvieron por encima de lo normal y hasta 200 mg/dL: 110 mg/dL, 6/30 (20%); 111-200 mg/dL, 13/30 (43%). No se comprobó un incremento proporcional en la frecuencia de micosis superficiales en los diabéticos con valores mayores de 200 mg/dL: 11/30 (37%).

Los valores de hemoglobina glicosilada obtenidos en la evaluación de los pacientes diabéticos mostraron que 9/40 (23%) estaban metabólicamente compensados; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de enfermedad micótica relacionada al control metabólico.

## DISCUSIÓN

Las micosis superficiales estudiadas se presentaron en la mayoría de los individuos evaluados 56/80 (70%). Los diabéticos tipo 2 presentaron la misma susceptibilidad que la población no diabética frente a los agentes causales de dermatofitosis y candidosis, lo cual coincide con lo reportado por

Lugo-Somolinos y col. (13), quienes señalaron que no hubo diferencias en la frecuencia de infección micótica entre el grupo diabético y el control, reportando cifras de 31% y 33%, respectivamente, para edades comprendidas entre 18 y 83 años; este rango de edad fue más amplio, lo cual explicaría una menor frecuencia que la encontrada en esta investigación, donde se demuestra un aumento de las onicomycosis con la edad.

La Pitiriasis versicolor solamente fue observada en el grupo control, por lo tanto no se evidenció una mayor susceptibilidad a *Malassezia* sp. que pudiera relacionarse con la condición de diabético. En un estudio realizado por Pérez-Blanco y col. (14) en Coro, Estado Falcón, zona de clima seco y cálido, se encontró una frecuencia de pitiriasis versicolor de 4% en escolares, la cual aumentó a 13% en la población adolescente. En el presente trabajo para el grupo etario mayor de 40 años, la frecuencia global se estimaría en 2/80 (2,5%), lo cual demuestra una mayor resistencia en esos adultos comparados con los dos grupos etarios reportados previamente.

La onicomycosis por especies de levaduras del género *Candida* y dermatofitos fue igualmente frecuente en los dos grupos estudiados, afectando al grupo etario mayor de 60 años y localizándose en uñas de pies; difiriendo de lo reportado por Gupta y col., quienes señalaron que el riesgo de onicomycosis en individuos diabéticos es 2,77 veces mayor que en individuos no diabéticos, en el estudio se incluyeron los diabéticos tipo I, los cuales son afectados desde jóvenes; sin embargo, sus hallazgos coinciden en que la frecuencia de onicomycosis se incrementa con la edad (3).

En el presente estudio se confirmó la presencia de levaduras del género *Candida* como comensal en la cavidad oral en aproximadamente la mitad de los individuos evaluados, no evidenciándose diferencias signifi-

cativas entre ambos grupos, lo cual también ha sido señalado por Kadir y col. (15).

En esta investigación no se presentaron casos de candidosis oral en los pacientes diabéticos. Aunque la relación entre candidosis oral y diabetes es conocida, los estudios comparativos reportados no han sido capaces de demostrar de manera concluyente una mayor colonización por *Candida* en los pacientes diabéticos; ni una relación entre el control glucémico o el tipo de tratamiento antidiabético y la densidad de levaduras en la cavidad bucal (16).

El serotipo A de *C. albicans* fue aislado con más frecuencia en los diabéticos tipo 2 y en el grupo control, tanto como comensal en mucosa oral como en casos de lesiones en uñas por esta especie. Los estudios relacionados con la serotipificación de *C. albicans* han reportado que el serotipo A predomina en forma casi absoluta en aislamientos orales, digestivos y respiratorios en personas infectadas o no con VIH (17, 18). No se encontraron reportes sobre la distribución de los serotipos de *C. albicans* en personas con diabetes. Este estudio confirma lo reportado en la literatura sobre la distribución de este serotipo en la población general (18).

La respuesta inmunitaria celular a la candidina fue evidenciada en ambos grupos estudiados; es posible que esto explique la ausencia de parasitismo por *C. albicans* en algunos de los individuos o que la infección permaneciera localizada a uñas sin afectar otros órganos o sistemas.

La evaluación de la respuesta humoral fue similar en los pacientes diabéticos y en el grupo control independientemente de que presentaran parasitismo o comensalismo por *C. albicans*. Algunos autores habían señalado que porcentajes variables de pacientes sin infecciones por *Candida* e incluso controles también presentaban anticuerpos (19). Estos resultados permiten demostrar el poco valor que ofrecen las pruebas

serológicas en la orientación diagnóstica y monitoreo de pacientes con candidosis, tomando en cuenta que algunas especies del género *Candida*, principalmente *C. albicans* forman parte de la flora normal de la mucosa oral, digestiva o vaginal.

No se observó correlación estadística entre la presencia de micosis superficiales en los pacientes DM-2 con los niveles de glucosa en sangre, los valores de hemoglobina glicosilada ni con el tiempo de evolución de la diabetes; por lo tanto, estos resultados permiten afirmar que las infecciones micóticas superficiales en los diabéticos no estarían relacionadas con las variables señaladas, hecho reportado en estudios previos (4-6, 13).

Según la casuística reportada por los diferentes Grupos Trabajo de Micología en Venezuela (20-22) y un estudio realizado por Guanipa y col. (23) en el estado Falcón, las dermatofitosis ocuparían el primer lugar, siendo la *Tinea pedis* la forma clínica más frecuente y *T. rubrum* el agente causal comúnmente aislado. Estos reportes coinciden con los obtenidos en el presente estudio.

La alta frecuencia de las micosis superficiales encontradas en este estudio destaca la importancia de la formación de profesionales en el área de la Micología, particularmente los médicos; lo cual contribuiría a mejorar la calidad de la atención a los individuos adultos y en especial los de la tercera edad, en quienes se demuestra una mayor susceptibilidad a las micosis superficiales, especialmente si padecen enfermedades metabólicas crónicas como la DM-2, asociada a complicaciones inherentes al "pie diabético".

#### AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro. Subvención CI: 2002- 201, FF: 2003-02. Fondo Nacional de

Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), Caracas. Subvención Pem: 2001001749.

#### REFERENCIAS

1. **Geerlings SE, Hoepelman A.** Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Immunol Med Microbiol* 1999; 26:259-265.
2. **Linares F.** Diabetes e Infección. *Antib e Infec* 1996; 4:15-25.
3. **Gupta AK, Konnikov N, Mac Donald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, Mc Manus R, Summerbell RC.** Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-671.
4. **Arenas R, Rubalcaba Priego J, Leyva Santiago J, Álvarez Zavala B, Fabián San Miguel G, Rubalcaba Priego MA, Aranda Patrón E.** Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2. Frecuencia en 143 pacientes ambulatorios. *Dermatología Rev Mex* 1999; 43:1-7.
5. **López González V, Mayorga Rodríguez JA.** Frecuencia de onicomycosis podal y tiña de los pies en 100 pacientes diabéticos tipo 2. *Dermatología Rev Mex* 2002; 46: 254-259.
6. **Romano C, Massai L, Asta F, Signorini AM.** Prevalence of dermatophytic skin and nail infection in diabetic patients. *Mycoses* 2001; 44: 83-86.
7. **Rodolfo S, Mendoza M.** Candidosis. En: Bastardo de Albornoz MC. *Temas de Micología Médica*. 1ª Ed. María de Albornoz (Venezuela); 1996. p 65-75.
8. **Simpaya MF.** Dermatophytes: Their taxonomy, ecology and pathogenicity. In: *Biology of Dermatophytes and other Keratinophilic Fungi*. Eds. RKS Kushwaha & Guarro (Spain); 2000. p1-12.
9. **Poulain D, Tronchin G, Vermes A, Popeye R, Biguett J.** Antigenic variation of *Candida albicans* "in vivo" and "in vitro". Relationships between P. antigens and serotypes. *Sabouraudia* 1983; 21: 99-112.
10. **Ouchterlony O.** Diffusion in gel methods for immunological analysis. *Prog Allergy*; 1958; 5:1-9.

11. **Kunst A, Draeger B, Ziegenhom J.** UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In methods of Enzymatic Analysis. Vol VI. Bergmeyer HU, Ed. Deerfield, Weinheim Verlag chemie; 1983, p. 163-172.
12. **Trivelli LA, Ranney HN, Lai HT.** Hemoglobin component in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 355-357.
13. **Lugo-Somolinos A, Sánchez JL.** Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 408-410.
14. **Pérez Blanco M, Urbina Guanipa O, Fernández Zeppenfeldt G, Richard Yegres N.** Influencia de la temperatura y la humedad en la frecuencia de pitiriasis versicolor, estudio epidemiológico en el Estado Falcón, Venezuela. *Invest Clin* 1990; 31: 121-128.
15. **Kadir T, Pisiriciler R, Akyuz S, Yarat A, Emekli N, Ipbuker A.** Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non diabetic control subjects: thorough analysis of aetiologic and systemic factors. *Oral Rehabil* 2002; 29: 452-457.
16. **Aguirre Urizar JM.** Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:17-21.
17. **Barturen B, Quindós G, San Millán R, Lipperheide V, Tellaetxe M, Elósegui R, Ribacoba L, Contreras I, Aguirre JM, Pontón J.** Distribución de los serotipos de *Candida albicans* en aislamientos clínicos de personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13:10-13.
18. **Mendoza M, Russian E, Villanueva E, Torres E, Albornoz M.** Serotipificación de 48 aislados de *Candida albicans*: predominio del serotipo A sobre el serotipo B en Venezuela. *Invest Clin* 1992; 33: 33-37.
19. **Pontón J, Regúlez G, Cisterna R.** La composición antigénica de *Candida albicans* y su aplicación al diagnóstico de las candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 1990; 7: 122-132.
20. **Casuística de los Grupos de Trabajo de Micología.** *Bol Inf Las Micosis en Vzla* 1998; 31-32.
21. **Casuística de los Grupos de Trabajo de Micología.** *Bol Inf Las Micosis en Vzla* 1999; 33: 2-4.
22. **Casuística de los grupos de Trabajo de Micología.** *Bol Inf Las Micosis en Vzla* 2000; 34:10.
23. **Guanipa-Urbina O, Pérez-Blanco M, Richard-Yegres N.** Dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidiasis cutánea: 290 casos registrados entre Octubre 1984 y Octubre 1985 en Coro, Falcón, Venezuela. *Invest Clin* 1986; 27: 231-248.