

Infecciones por *Candida* spp en un hospital de segundo nivel: datos clínico-epidemiológicos y tipificación

Candida infections in a General Hospital: Clinico-epidemiological data and typification

Edoardo Torres Guerrero¹, Elsa Vásquez del Mercado¹, Roberto Arenas²

¹ Sección de micología, Hospital "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, DF.

² Dermatólogo y micólogo, jefe de la Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

Fecha de aceptación: noviembre, 2013

RESUMEN

Las candidosis o candidiasis son micosis primarias o secundarias causadas por diversas especies de levaduras oportunistas del género *Candida*, especialmente *Candida albicans*.

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo y transversal en la sección de micología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", abarcando el período enero 2006-julio 2012, a fin de caracterizar la casuística del nosocomio.

PALABRAS CLAVE: *Candidosis, Candida spp, onicomicosis, intertrigo candidósico, candidosis de mucosas.*

ABSTRACT

Candidiasis is a group of primary or secondary mycoses caused by various species of opportunistic yeasts of the *Candida* genus, especially *Candida albicans*.

These are the results of a retrospective, cross-sectional epidemiological study implemented by the mycology section of a general hospital, in order to characterize the case mix of the January 2006-July 2012 period.

KEYWORDS: *Candidiasis, Candida spp, onychomycosis, intertrigo, mucosal candidiasis.*

Introducción

Las candidosis o candidiasis son micosis primarias o secundarias causadas por diversas especies de levaduras oportunistas del género *Candida*, especialmente *Candida albicans* (*C. albicans*). Las manifestaciones clínicas pueden ser localizadas, diseminadas o sistémicas.¹

Poco después del nacimiento, diferentes especies de *Candida* pueden ser comensales en la piel y las mucosas, aunque el tiempo de incubación es difícil de precisar, ya que se les encuentra como saprófitas. Se han documentado formas congénitas en recién nacidos prematuros de entre 1,000 y 1,500 gr. de peso.^{1,3}

Candida puede encontrarse en el árbol respiratorio superior, en el tubo digestivo (a excepción del estómago, que es difícil de colonizar debido a su pH altamente ácido), conducto auditivo externo y mucosas oral, genital y anal, de modo que las manifestaciones clínicas dependerán del sitio de infección.² También algunos animales homeóteros forman parte del hábitat de este microorganismo.^{2,4}

Se trata de una infección cosmopolita, cuya incidencia ha aumentado en los últimos 30 años y es considerada una

de las micosis oportunistas más frecuentes. Constituye 7.45% de las micosis y comprende 25% de las micosis superficiales. Afecta a individuos de cualquier edad, grupo étnico o género, y no tiene relación con el clima o el estado socioeconómico; sin embargo, se han documentado algunas variaciones geográficas, como la mayor incidencia de intertrigo en regiones tropicales, y de onicomicosis sin perionixis en lugares más fríos.¹

Objetivos

Establecer la frecuencia de las infecciones por *Candida* en pacientes con sospecha clínica de micosis que acuden al servicio de dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad de México, así como la frecuencia con que las diferentes especies del género *Candida* causan dichas infecciones.

Material y Métodos

La sección de micología del departamento de dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" realizó un estudio retrospectivo y transversal que abar-

CORRESPONDENCIA

Dr. Edoardo Torres Guerrero ■ lalotorresg@yahoo.com.mx

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México. D.F. Tel 4000-3000 Ext. 3058

có el período de enero 2006 a julio 2012, con objeto de actualizar la información sobre la epidemiología de las candidosis. Se partió de un estudio previo realizado en la misma institución, el cual comprendió el periodo 1994 a 1997, y se incluyeron los casos en los que se confirmó el diagnóstico de infección por *Candida* en cualquiera de sus modalidades clínicas, así como la frecuencia con que se detectaron las diferentes especies del género.

Durante el período de estudio, 4,741 pacientes acudieron al servicio para la confirmación diagnóstica de micosis diversas. De ellos, se corroboró la infección por *Candida* en 510 casos, cada cual asentado en un registro con la siguiente información: nombre, número de registro, edad, sexo, ocupación, comorbilidades subyacentes y tratamientos farmacológicos para las mismas, topografía de la afección, tiempo de evolución y resultados de los estudios micológicos.

En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante examen directo con hidróxido de potasio (KOH) 10%, con o sin negro de Clorazol; cultivos en agar dextrosa de Sabouraud, identificando la morfología de la colonia de manera macroscópica y microscópica; y según la disponibilidad, mediante técnicas de tipificación con métodos cromogénicos (CandidaID CHROMAgaar y Microscan).

En todos los pacientes en que fue posible identificar la especie, se empleó el CHROMAgaar (60% de la población en estudio), Microscan (20%) y CandidaID (20% restante).

Resultados

Los 510 pacientes diagnosticados con candidosis representaron 10.76% de la población total estudiada por sospecha de micosis en el período predeterminado.

De ellos, 65.49% correspondió al sexo femenino (334 pacientes), mientras que 34.51% fueron individuos del sexo masculino (176 pacientes) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Proporción por género.

GÉNERO	PORCENTAJE	CASOS
Masculino	34.51%	176
Femenino	65.49%	334

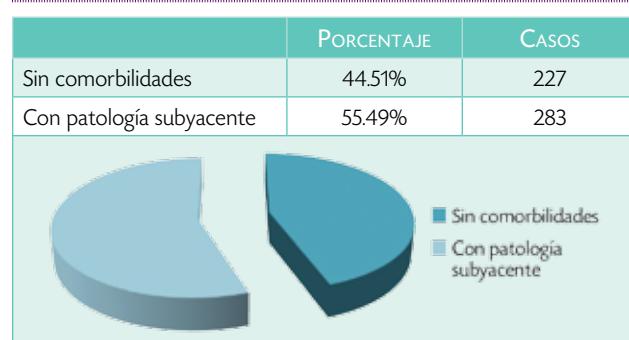
A horizontal bar chart comparing the percentage of males (Masculino) and females (Femenino) diagnosed with candidosis. The x-axis represents percentages from 0% to 70%. The female bar extends to about 65%, while the male bar extends to about 35%.

En 44.51% del total (227 pacientes) no se encontraron enfermedades subyacentes, mientras que 55.49% (283 casos) presentaba comorbilidades como: diabetes mellitus (59 pacientes; 20.85%) e hipertensión arterial (52; 18.73%) (Cuadro 2). De este grupo, 26.15% (74) tenían otras enfermedades concomitantes, incluidas cáncer pulmonar, neumonía, mucormicosis, hipotiroidismo, cáncer mamario, cardiopatías, retraso mental, síndrome de Stevens-Johnson e implante timpánico, entre otras.

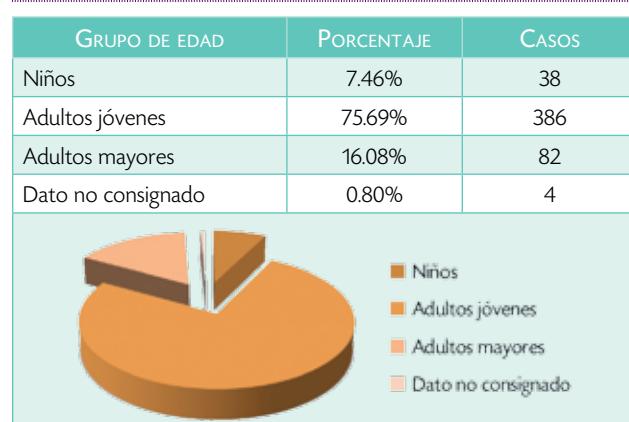
Sesenta y tres pacientes (22.3%) presentaban más de una enfermedad subyacente; 28 (9.91%) cursaban con enfermedades autoinmunes como pénfigo, artritis reumatoide y lupus sistémico, en tratamiento con fármacos inmunosupresores (prednisona, talidomida y azatioprina); 5 pacientes (1.77%) tenían alteraciones psiquiátricas como trastorno depresivo y esquizofrenia; y 2 (0.71%) presentaban manifestaciones cutáneas de atopía.

El tiempo de evolución de las infecciones candidósicas varió de 3 días a 30 años, con una media de 15.04 años; solo un caso refirió una evolución de 60 años (Cuadro 3). La mayoría de los pacientes afectados (75.69%) se encon-

Cuadro 2. Comorbilidades y sanos previamente.



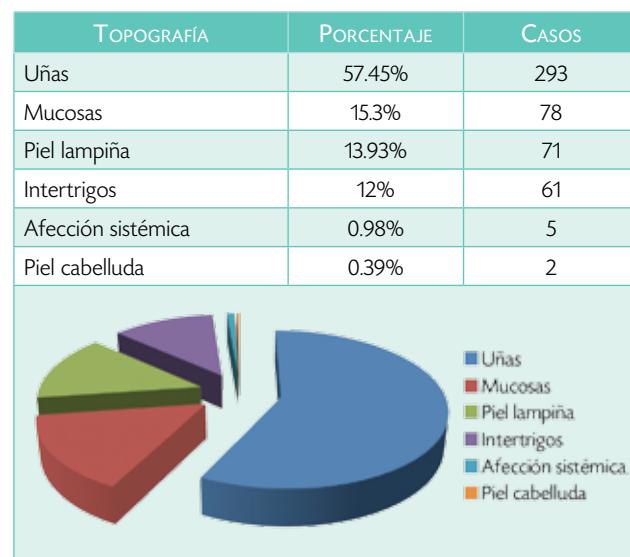
Cuadro 3. Grupos de edad.



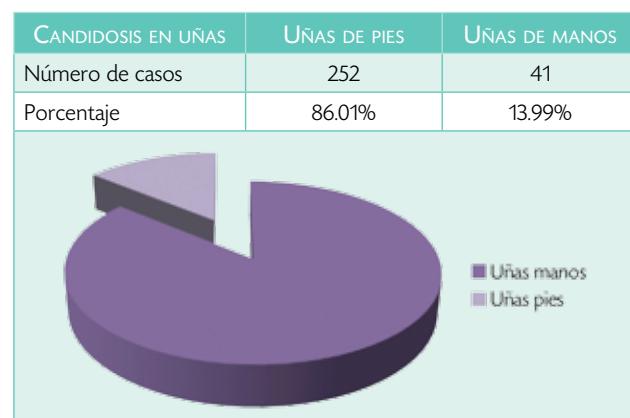
traba entre la tercera y sexta décadas de la vida (386 pacientes), mientras que 82 individuos (16.08%) se hallaban ya en la séptima década o más. Los pacientes en edad pediátrica (38) representaron 7.46% del total.

En cuanto a la topografía de las infecciones candidósicas (Cuadro 4), la localización más común fueron las uñas con un total de 293 pacientes (57.45%) de los cuales, 252 presentaban lesiones en las uñas de los pies y 41 en las manos (Cuadro 5). Las mucosas (boca, vagina, glande y mucosa nasal) ocuparon el segundo lugar en afectación (78 pacientes; 15.3%) siguiendo, en frecuencia, las infecciones en piel lampiña (71 casos; 13.93%), los intertrigos (61 enfermos; 12%), afección sistémica (5 casos; 0.98%) y piel cabelluda en pacientes pediátricos (2 pacientes; 0.39%).

Cuadro 4. Presentación clínica de candidosis.



Cuadro 5. Porcentajes de candidosis en uñas



En 271 casos fue posible tipificar las especies aislando, en orden de frecuencia (Cuadro 6): *C. albicans* (116 casos; 42.80%); *Candida krusei* (77; 28.41%); *Candida tropicalis* (43; 15.86%) y *Candida glabrata* (35; 12.91%). En 46.87% de la población afectada, el hallazgo se asentó como *Candida sp.*

En 18 cultivos se aislaron, conjuntamente, especies de *Candida* y distintos hongos filamentosos patógenos.

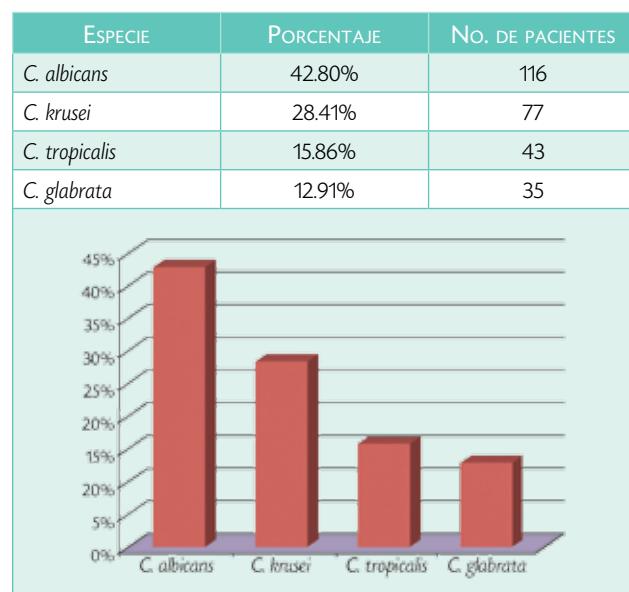
Candida sp. se aisló de forma mixta en 11 pacientes: en 7 casos, combinada con *Trichophyton rubrum* (aislado de tiñas de la piel lampiña y onicomicosis); en dos, combinada con *Aspergillus sp.* (otomicosis y onicomicosis); con *Epidermophyton floccosum* en un caso de tiña de la mano; y con *Trichophyton mentagrophytes* en un paciente con onicomicosis del pie (OSDL) y afectación interdigital.

C. albicans se encontró combinada en tres casos: con *Aspergillus sp.* en uno enfermo con otomicosis; con un mucooral en un caso de infección de senos paranasales; y con *T. rubrum* en un paciente con tiña del cuerpo. *C. krusei* se aisló junto con *T. rubrum* en dos casos de tiña de los pies y combinada con *Aspergillus sp.* en un caso de neumonía. Por último, *C. tropicalis* y *T. rubrum* se aislaron juntas en un paciente con onicomicosis (Cuadro 7).

Discusión

Los factores predisponentes para una infección por *Candida* son múltiples y pueden combinarse. En boca, por ejemplo, puede relacionarse con el uso de antisépticos orales, pérdida de espacio interdentario, prótesis inadecuadas o simplemente, falta de aseo bucal.¹⁴

Cuadro 6. Especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia



Cuadro 7. Principales hongos filamentosos patógenos asociados con *Candida*, y topografías afectadas.

ESPECIES DE CANDIDA ASOCIADAS	HONGOS PATÓGENOS ASOCIADOS Y TOPOGRAFÍAS AFECTADAS	TOTAL
<i>Candida Sp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>T. rubrum</i> (uñas, pies, cuerpo) • <i>T. mentagrophytes</i> (uña) • <i>Aspergillus sp.</i> (oído, uña) • <i>E. floccosum</i> (mano) 	11
<i>Candida albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucoral</i> (SPN)+ • <i>Aspergillus sp.</i> (oído) • <i>T. rubrum</i> (cuerpo) 	3
<i>Candida krusei</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>T. rubrum</i> (pies) • <i>Aspergillus sp.</i> (pulmón) 	3
<i>Candida tropicalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>T. rubrum</i> (uña) 	1
+ Senos paranasales		

Candidosis puede considerarse una enfermedad ocupacional, pues es común en individuos que laboran en ambientes húmedos o tienen contacto frecuente con alimentos de alto contenido de azúcares (pasteleros, cocineros, “despatadoras” manuales de fresa, empacadores de fruta, manipuladores de comestibles o despachadores en tiendas de alimentos, lavanderas y amasadores de pan).^{1,4} En esos individuos, la infección suele afectar las uñas de las manos. Al respecto, algo llamativo de este estudio fue que la candidosis ungueal se presentó, sobre todo, en las uñas de pies (86 vs 14%).

Otros factores predisponentes pueden incluir: 1) cambios de pH; 2) enfermedades o procesos debilitantes tales como diabetes, tuberculosis, abscesos hepáticos amebianos, desnutrición; 3) inmunodeficiencias primarias o adquiridas como VIH/SIDA, leucemias, linfomas, agammaglobulinemias y enfermedad de Hodgkin; 4) factores iatrógenos como tratamientos con anticonceptivos orales o esquemas terapéuticos prolongados con antibióticos de amplio espectro, corticosteroides y citotóxicos; y 5) factores misceláneos, incluyendo dermatosis inflamatorias previas, traumatismos ungueales, extremos de la vida, menstruación y embarazo, entre otros.^{4,5}

Los resultados del presente estudio demostraron que las comorbilidades subyacentes repercuten en la capacidad de respuesta al patógeno, pues poco más de la mitad de los casos (55.49%) tenían padecimientos concomitantes como diabetes o trastornos cuyo tratamiento deprimía el sistema inmunológico (enfermedades autoinmunes o neoplasias). Este hallazgo tiene correspondencia con las observaciones de otros autores, quienes mencionan los tumores sólidos y cánceres hematológicos como factores

predisponentes para infecciones por estas levaduras. En el caso de pacientes hospitalizados hay factores adicionales que incluyen cirugías abdominales, nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro e intubación endotraqueal.^{1,3,4,6,7,8,9}

Arenas ha puntualizado que la gravedad de la infección depende de las alteraciones primarias del huésped, más que de las propiedades patógenas del hongo.¹ Sin embargo, en 44.51% de la población de estudio no presentaba condiciones predisponentes.

Respecto de la distribución por género, se observó una predominancia de infecciones candidósicas en mujeres con una relación 1.5:1 respecto de los hombres, lo cual coincide con las observaciones de otros autores mexicanos.

Llama la atención que la topografía predominante en este estudio fueron las uñas, en particular de los pies, hallazgo que coincide con un estudio mexicano previo. Con todo, esta observación difiere del resto de la literatura que, tradicionalmente, refiere que 70-85% de la afectación ungueal por *Candida* involucra las uñas de las manos,^{4,10} porcentaje que también contrasta con el resultado de 14% obtenido en este estudio.

Otras ubicaciones frecuentes fueron mucosas, piel lamina y intertrigos, resultados que corresponden con los informes de la literatura, donde se menciona que 30% de las afectaciones involucran la piel y 22% son intertrigos.¹

En una serie de 40 pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, predominaron las infecciones sistémicas y de mucosas, sobre todo en la cavidad oral, reportando sólo 10 pacientes con afectación ungueal y 3 intertrigos.¹¹ Ello pudo deberse a que las muestras se obtuvieron de un servicio de medicina interna y no de un departamento de dermatología, como en este estudio.

Entre las especies identificadas destaca *C. albicans* (42.80%), lo que concuerda con la literatura nacional e internacional,^{1,4,8,12} donde se informa de una frecuencia media de 57%,¹ pudiendo aislarse en 40 a 85% de los casos.⁴ *C. krusei* ocupó el segundo lugar con 28.41% y en tercero se identificó a *C. Tropicalis*, con 15.86%.

En un estudio realizado en Dinamarca,⁷ Arendrup identificó como especie más frecuente a *C. glabrata*, seguida de *C. parapsilosis* con *C. Krusei* como tercero en frecuencia, y al mismo tiempo observó una disminución en la frecuencia de *C. albicans*. Ese resultado contrasta con el de este estudio y las observaciones que Méndez Tovar *et al.* hicieron en México, y las de Pfaller y colaboradores en Iowa,^{10,13} quienes siguen identificando a *C. albicans* como la especie aislada más común. En cuanto a la segunda especie más frecuente de este estudio, los resultados

contrastan con lo publicado por Méndez Tovar y Pfaller, así como con estudios previos en los que Arenas identificó a *C. glabrata* como la segunda especie más frecuente (16.7%) y a *C. tropicalis* y *krusei* en 5.2% y 4.9% de los casos, respectivamente. Estas diferencias ponen de relieve el dinamismo de los cambios de los agentes etiológicos en las infecciones por hongos oportunistas.

En México, Manzano Gayosso¹¹ menciona que, en casos de onicomicosis, la especie de *Candida* no *albicans* más frecuente es *C. glabrata*, seguida de *C. guilliermondii*, *C. famata* y *C. tropicalis*.

Por su parte, en un estudio chileno con 467 cultivos positivos de muestras ungueales de manos y pies, Fich y colaboradores hallaron que las especies de *Candida* no *albicans* más frecuentes en su casuística eran *C. parapsilosis* (43.3%) y *C. guilliermondii* (24.2%).¹⁴ En este estudio se observó que la especie no *albicans* más frecuente en uñas era *C. krusei*.

Hachem y colaboradores utilizaron muestras de pacientes con neoplasias de órganos sólidos y malignidades hematológicas, y documentaron a *C. glabrata* y *C. krusei* como los principales patógenos, resultado que probablemente tuviera relación con la procedencia de las muestras estudiadas. Llama la atención que la mayor incidencia de *C. krusei* ocurre principalmente en unidades de cuidados intensivos.¹⁵

Muchos cambios epidemiológicos tienen origen en el uso de antibióticos de amplio espectro y en tratamientos profilácticos con fluconazol, lo cual también determina la resistencia de algunas levaduras a éste fármaco. Méndez Tovar,¹¹ Concia¹⁶ y Hachem¹⁷ han documentado un repunte de infecciones causadas por especies no *albicans* que pueden condicionar el desarrollo de candidemia, manifestándose clínicamente con fiebre de origen obscuro, datos de sepsis a pesar de tratamiento antibiótico y lesiones cutáneas eritematosas polimorfas.¹⁵

Al evaluar la susceptibilidad y resistencia antimicótica, un estudio multicéntrico en México detectó una mayor frecuencia de resistencia a itraconazol (media: 50%), identificando a *C. parapsilosis* como la cepa más frecuente.¹⁰

Hasta una tercera parte de las especies no *albicans* han desarrollado resistencia a los antimicóticos, lo que incrementa la morbilidad. Además de la resistencia a los azoles, bien intrínseca de algunas especies de *Candida* o "creada" por terapias profilácticas, se ha observado una creciente resistencia a las equinocandinas, sobre todo expresada por *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis*, especies no detectadas en este estudio,^{7,8} y sólo un grupo de investigadores ha podido documentar la eficacia de la profilaxis con fluconazol para prevenir infecciones postoperatorias

por *C. glabrata* en pacientes postoperatorios de laparotomía exploradora.⁶

Como consta en este estudio, también se aislaron especies de *Candida* asociadas con diferentes hongos patógenos filamentosos, como dermatofitos en pies y uñas, mucorales en senos paranasales y *Aspergillus* óptico, confirmado la existencia de infecciones mixtas en las que probablemente esta levadura juega el papel de patógeno agregado.

La asociación con dermatofitos en uñas corresponde con lo divulgado por Arenas,² quien detectó seis pacientes con onicomicosis causada por *Candida* asociada a *T. rubrum*, hallazgo esperable ya que este último es el agente causal más frecuente de onicomicosis.

Conclusiones

El presente estudio describe las principales formas clínicas de infección por *Candida* observadas en el servicio de micología de un hospital general. Se estableció una mayor incidencia de candidosis en la población femenina, mayormente entre la tercera y sexta décadas de la vida.

Predominaron las alteraciones ungueales (sin duda porque las muestras fueron tomadas en un departamento de dermatología) con afectación particular de las uñas de los pies, siguiendo en importancia las afecciones de mucosas, piel lampiña e intertrigos.

Las enfermedades metabólicas (p.ej. diabetes mellitus) e inmunodepresión fueron los principales factores predisponentes de más de la mitad de los pacientes.

En este estudio, *C. krusei* rebasó a *C. glabrata*, como segundo agente etiológico en frecuencia, lo que contrasta con casuísticas de estudios realizados en otros países e incluso en México, donde se ha informado una mayor incidencia de *C. parapsilosis*.¹⁰

Los resultados aquí presentados permiten evaluar el dinamismo con que cambia la incidencia de las especies de *Candida* a resultas del abuso de los tratamientos profilácticos, así como el desarrollo de una resistencia antimicótica que condiciona el surgimiento de especies no *albicans*. Lo anterior plantea la necesidad de seguir realizando análisis como el presente, a fin de contar con casuísticas actualizadas que permitan tomar decisiones preventivas y adoptar estrategias terapéuticas adecuadas frente a las especies resistentes.

REFERENCIAS

1. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*, 4^a ed, México, Mc GrawHill 2011; pp. 221-241.
2. Aristimúñoz M, Arenas R. "Candidosis, experiencia en un servicio de dermatología". *Dermatología Rev Mex* 1998; 42(5): 190-194.
3. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. "Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment". *Pediatrics* 2010; 126(4): e865-873.
4. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*, 4^a ed, México, Mc GrawHill 2012; pp. 321-347.
5. Guarda R, Gubelin W. *Dermatología Esencial*, 1^a reimpresión, Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo 2012; pp. 71-72.
6. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, et al. "The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial". *Ann Surg* 2009; 249(4): 657-665.
7. Arendrup MC. "Epidemiology of invasive candidiasis". *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(5): 445-452.
8. López Martínez R, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, Casañón Olivares R. *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2^a ed, México, Trillas 2006; pp. 99-107.
9. Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. "Epidemiology of invasive candidiasis in pediatric and adult populations". *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(1): 2-7.
10. Manzano Gayosso P, Méndez Tovar LJ, Arenas R, et al. "Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos". *Rev Iberoam Micol* 2011; 28(1): 32-35.
11. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. "La resistencia a los antifúngicos, un problema emergente en México". *Gac Med Mex* 2008; 144(1): 23-26.
12. Isa Isa R, Arenas R. *Micosis superficiales, subcutáneas y pseudomicosis*. México, Graphimed 2009; pp. 43-46.
13. Pfaller MA, Diekema DJ. "Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem". *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1): 133-163.
14. Fich F, Abarzúa-Araya A, Pérez M, Nauhm Y, León E. "*Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii*: Emerging pathogens in nail candidiasis". *Indian J Dermatol* 2014; 59: 24-29.
15. Singhi S, Deep A. "Invasive candidiasis in pediatric intensive care units". *Indian J Pediatr* 2009; 76(10): 1033-1044.
16. Concia E, Azzini AM, Conti M. "Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients". *Drugs* 2009; suppl 1: 5-14.
17. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. "The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy". *Cancer* 2008; 112(11): 2493-2499.
18. Rodloff C, Koch D, Schaumann R. "Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis". *Eur J Med Res* 2011; 16(4): 187-195.