

Prevalencia de micosis superficiales en pacientes con trasplante renal

Prevalence of superficial mycoses in kidney transplant patients

María del Carmen Magaña Ramírez,¹ Verónica Susana Hurtado Montiel,²
Ramón Felipe Fernández Martínez,³ Roberto Arenas³

¹ Sección de Dermatología. Hospital Central Militar

² Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa

³ Sección de Micología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SS

Fecha de aceptación: octubre, 2012

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El uso crónico de inmunosupresores compromete la inmunidad celular de los recipientes de un trasplante renal, por lo que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar complicaciones como infecciones superficiales ocasionadas por dermatofitos, levaduras u hongos oportunistas.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de micosis superficiales en la población trasplantada del Hospital Central Militar.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y transversal durante el cual se practicaron análisis directos y cultivos de 51 lesiones sugestivas de micosis superficial, observadas en una población de 94 pacientes con trasplante renal (54 hombres, 57.4% y 40 mujeres, 42.6%; edad promedio de 32.85 años).

RESULTADO: Se documentaron 34 casos de micosis superficial (prevalencia: 36%). Del total, las infecciones observadas incluyeron: onicomicosis de pie (24 casos; 70.5%), tiña de pie (5 casos: 3 plantares y 2 interdigitales; 14.6%), tiña del cuerpo (2 casos; 5.8%), onicomicosis de manos (2 casos; 5.8%), y tiña facial (1 caso; 2.9%). Se obtuvieron 8 cultivos positivos con predominio de *Candida albicans*.

DISCUSIÓN: Los hallazgos del presente estudio fueron similares a los citados en la literatura en cuanto a la prevalencia de micosis superficiales en individuos sometidos a trasplante renal, con *Candida albicans* como el patógeno más común de onicomicosis.

PALABRAS CLAVE: Trasplante renal, onicomicosis, micosis.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cellular immunity in recipients of kidney transplants is often compromised due to long-term use of immunosuppressants, leading to a higher risk of skin infections by dermatophytes, yeasts or opportunistic fungi.

OBJECTIVE: To establish the prevalence of superficial mycoses in kidney transplant recipients from our hospital.

MATERIALS AND METHODS: For this descriptive, observational, prospective and cross-sectional study, 51 specimens suggestive of superficial mycoses were subject to KOH analysis and fungal culture.

RESULTS: The sample included 94 kidney transplant recipients (54 men, 57.4%; 40 women, 42.6%. Age average: 32.85 years) with superficial mycosis documented in 34 patients (prevalence: 36%). Observed infections included: toenail onychomycosis (24 cases; 70.5%), tinea pedis (5 cases: 3 plantar, 2 interdigital; 14.6%), tinea corporis (2 cases; 5.8%), fingernail onychomycosis (2 cases; 5.8%) and tinea faciei (1 case; 2.9%). *Candida albicans* was isolated in 8 fungal cultures.

DISCUSSION: Our findings correlate with existing reports, with *Candida albicans* as the most frequent pathogen.

KEYWORDS: Kidney transplant, onychomycosis, mycoses.

Introducción

A causa del uso crónico de inmunosupresores para evitar rechazos, los pacientes trasplantados tienen

mayor riesgo de presentar enfermedades cutáneas, sobre todo infecciosas y en el caso de los niños, dicho riesgo incrementa debido a la inmadurez de los sistemas inmu-

CORRESPONDENCIA

María del Carmen Magaña Ramírez ■ doc_camara@hotmail.com

Sección de Dermatología, Hospital Central Militar, Boulevard Ávila Camacho S/N, Col. Lomas de Sotelo, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11649, México D.F., Teléfono: (55)5557-3100.

nológico y vascular, así como por la presencia de un estrato córneo con menor resistencia, menos reactividad a los alérgenos y una relación superficie corporal/volumen corporal aumentada. Las infecciones micóticas en niños y adultos trasplantados tiene una incidencia de 2-14%;^{1,2} pueden presentarse en cualquier momento de la evolución, más a menudo en el periodo posterior al injerto (o a 100 días, cuando la inmunosupresión es mayor); tienden a ser generalizadas; y suelen manifestarse con cuadros clínicos poco habituales. En buena medida, el riesgo depende del estado general, la inmunosupresión, el peso corporal (inferior a 10 kg en niños), la edad (niños menores de 2 años), el estado inmunológico y las infecciones previas al trasplante. Por otra parte, los esteroides favorecen las infecciones crónicas por dermatofitos debido a que retardan la descamación del estrato córneo de la piel y aumentan su grosor;^{3,4} en tanto que las infecciones cutáneas por hongos se observan comúnmente varios años después de realizado el procedimiento.¹

Las infecciones micóticas pueden ser endógenas o exógenas, pero también es posible adquirirlas del órgano trasplantado o mediante transfusión. Asimismo, pueden ser cutáneas o invasivas, siendo estas últimas las de mayor gravedad y compromiso para la vida del paciente.

Las micosis superficiales más frecuentes son pitiriasis versicolor (36%), candidiasis oral (25%) y onicomycosis (13%)^{8,9,10,11,12,13} y los patógenos más citados incluyen a *Candida* spp, *Aspergillus* spp y *Cryptococcus neoformans*,^{5,6} aun cuando se han descrito agentes emergentes como *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, *Trichoderma* spp, *Penicillium marneffei*, *Candida no-albicans*, *Coccidioides immitis* y *Candida* spp resistente a los azoles.⁶

Pese a que la presentación clínica típica consiste de placas eritematosas y escamosas, en ocasiones se observan pápulas y pústulas aisladas o diseminadas que tienden a ser leves, autolimitantes y asintomáticas.⁷ Con todo, muchas veces es difícil establecer un diagnóstico debido a la manifestación clínica poco característica, la evolución tórpida y el tiempo de presentación, que en ocasiones se prolonga hasta 3 meses después del trasplante (prevalencia: 7-75%).

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia e identificar los agentes causales de infecciones micóticas superficiales en pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Central Militar.

Materiales y Métodos

El estudio descriptivo, observacional, prospectivo y transversal incluyó a los pacientes con trasplante renal atendidos en el Servicio de Trasplantes del Hospital Central

Militar entre marzo y octubre de 2007, a quienes se requirió que firmaran un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: trasplante de otros órganos; tratamiento antimicótico tópico o sistémico durante el mes previo al estudio; y mujeres gestantes. También se excluyeron los candidatos que no hubieran respondido debidamente el cuestionario de recolección de datos.

La historia clínica incluyó: antecedentes del trasplante (nefropatía de base, tiempo transcurrido y tipo de trasplante); antecedentes terapéuticos (inmunosupresores, antimicóticos); y antecedentes generales. Se realizó la exploración física completa en busca de datos clínicos sugestivos de infección micótica superficial (dermatofitosis, pitiriasis versicolor, onicomycosis y candidiasis cutánea; la bucal fue excluida); se asentaron los signos (eritema, descamación, maceración) y síntomas (prurito) de las lesiones sospechosas, haciendo un control iconográfico. Se tomaron muestras por raspado para su análisis directo por microscopía óptica con hidróxido de potasio 10% y negro de clorazol, y se hicieron cultivos en agar dextrosa Sabouraud y agar con antibióticos, manteniéndolos a temperatura ambiente y registrando su crecimiento semanal durante 4 semanas. Los cultivos positivos se sometieron a observación macroscópica y examen microscópico con azul de lactofenol para identificar el hongo implicado. Los cultivos correspondientes a *Candida* spp se tipificaron con métodos cromogénicos y fueron sembrados (CHROMagar®). Para el análisis de resultados se empleó el paquete estadístico SPSS 12.

Resultados

El Servicio de Trasplantes del Hospital Central Militar lleva un registro de 250 receptores de trasplante renal. Durante el periodo de estudio se revisaron 94 pacientes (54 hombres, 57.4%; 40 mujeres, 42.6%) cuyas edades oscilaban de 7 a 69 años (promedio: 32.85 años), 85 de los cuales recibieron el órgano de un donador vivo y 9 lo obtuvieron de donador cadáver.

El tiempo promedio transcurrido desde la realización del trasplante fue de 33.56 meses (mínimo: 1 mes; máximo: 144 meses). Todos recibían terapia inmunosupresora incluyendo, entre otras: prednisona + tacrolimus + micofenolato (la más común; 46 pacientes: 48.9%) y prednisona + tacrolimus (segunda en frecuencia; 14 pacientes: 14.9%).

Cuarentaitrés pacientes (45.7%) presentaban lesiones sospechosas de micosis superficial, conjuntando un total de 54 sitios afectados. Sin embargo, se obtuvieron especímenes para examen directo y cultivo sólo en 51 sitios, pues los 3 restantes no ofrecían las condiciones adecuadas para tomar la muestra.

Se documentaron 34 infecciones micóticas (prevalencia: 36%) con la siguiente distribución: onicomicosis de pies (24 casos; 70.5 %), tiña de pies (5 casos: 3 plantares y 2 interdigitales; 14.6%), tiña de cuerpo (2 casos; 5.8 %), onicomicosis de manos (2 casos; 5.8 %) y tiña facial (1 caso; 2.9 %) (Fotografías 1 a 4). Las presentaciones clínicas de onicomicosis fueron: subungueal distal lateral (23; 55%), distrófica total (15; 36%) y blanca superficial (4; 9%). Cabe mencionar que otras dermatosis observadas en la población de estudio incluyeron acné, verrugas virales y molusco contagioso.

Sólo 8 cultivos resultaron positivos y los agentes aislados fueron *T. rubrum* (tiña facial), *M. canis* (ambos casos de tiña del cuerpo) y *Candida albicans* (3 casos de onicomicosis de pies y 2 de onicomicosis de manos) (Cuadro 1; Fotografías 5 y 6). Se inició tratamiento tópico o sistémico en todos los pacientes con micosis superficial documentada, realizando el seguimiento en la consulta externa de Dermatología.

Discusión

Los receptores de trasplantes renales deben someterse a una terapia inmunosupresora crónica, por lo que su estado clínico de inmunosupresión se considera un factor importante para el desarrollo de infecciones oportunistas

—entre ellas, las micosis superficiales.^{1,2} Aunque el espectro de manifestaciones cutáneas en esta población es muy amplio, pocos estudios toman en cuenta las manifestaciones clínicas y de laboratorio de las micosis superficiales.^{8,9,11}

A partir de la elevada prevalencia de infecciones fúngicas observada en estudios de casos y controles que han comparado la incidencia en individuos trasplantados (63.7%) contra voluntarios inmunocompetentes (30.7%), así como otras investigaciones que reportan incidencias de sólo 15% en receptores de trasplante renal vs. 9% en individuos sanos,^{9,11} se ha sugerido que la prevalencia de infecciones fúngicas superficiales en recipientes de trasplantes oscila de 7 a 75% y que las complicaciones suelen presentarse hacia el tercer mes posterior al procedimiento quirúrgico.² Con este antecedente, nuestros resultados confirman dicho promedio con una prevalencia de 36%.



Fotografía 1. Tiña facial.



Fotografía 2. Onicomicosis.



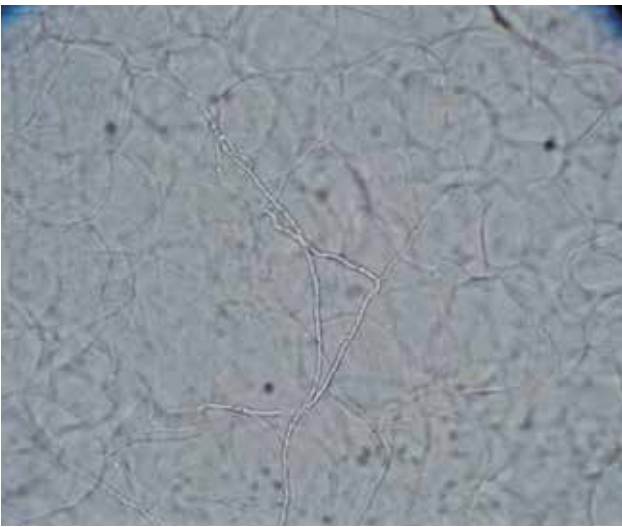
Fotografía 3. Tiña plantar e interdigital.



Fotografía 4. Onicomicosis.

Cuadro 1. Agentes causales en trasplantados renales.

TOPOGRAFÍA	EXAMEN DIRECTO KOH	AGENTE AISLADO	CULTIVO NEGATIVO	TOTAL
Uñas de pies	+24 Negativo 12	<i>C. albicans</i> (3)	33	36
Tronco	+2 Negativo 0	<i>M. canis</i> (2)	0	2
Uñas de manos	+2 Negativo 1	<i>C. albicans</i> (2)	1	3
Cara	+1 Negativo 0	<i>T. rubrum</i> (1)	0	1
Interdigital	+2 Negativo 2	Ninguno (0)	4	4
Plantar	+3 Negativos	Ninguno (0)	5	5
TOTAL	51	8	43	51



Fotografía 5. Examen directo con filamentos (KOH 40x).



Fotografía 6. Cultivo en Sabouraud (*Candida albicans*).

En un artículo publicado en 1989, investigadores del Hospital Italiano de Buenos Aires establecieron que la frecuencia de infecciones superficiales en niños trasplantados era de 34.6%, identificando *Microsporum canis* (19.2%), *Trichophyton rubrum* (15.3%) y *Pityrosporum ovale* (3.8%) como los agentes etiológicos más frecuentes.¹² Para 1996, Coll *et al* realizaron un estudio de lesiones infecciosas en pacientes trasplantados y publicaron los siguientes hallazgos: pitiriasis versicolor (60%), candidiasis bucal (20%), onicomicosis (20%) y 1 caso de aspergilosis.¹⁰ En 1999, Patterson¹³ reportó una frecuencia de sólo 3.8% para pitiriasis versicolor, mientras que Gulec *et al* (2003) confirmaron ésta como la infección fúngica más frecuente en su población de estudio (11.8%-36.3%).⁹ En contraste, el presente estudio no detectó caso alguno de pitiriasis versicolor. Es posible que la discrepancia se debiera a que otras investigaciones aislaron el agente aun en ausencia de manifestaciones clínicas, y también al hecho de que nuestra población vive en un clima templado.

Un hallazgo importante de nuestra investigación es que la onicomicosis de pies fue la infección fúngica más común (24 casos; 70.5%), seguida en orden de frecuencia por tiña de pies (5 casos: 3 plantares y 2 interdigitales; 14.6%), onicomicosis de manos (2 casos; 5.8%), tiña corporal (2 casos; 5.8%) y tiña facial (1 caso; 2.9%).

Si bien la onicomicosis constituye entre 30 y 40% de las infecciones micóticas superficiales de la población general,³ la elevada incidencia observada en el presente estudio (70.5%; prevalencia: 0.39) sugiere que el padecimiento es más común en individuos inmunosuprimidos. El agente etiológico aislado con mayor frecuencia fue *Candida albicans* (3 casos en uñas de pies y 2 en uñas de manos), hallazgo similar al reportado por Rugeles. No obstante, otros estudios apuntan a los dermatofitos (*T. rubrum* y *T. mentagrophytes*) como la causa más común de onicomicosis en pacientes con trasplante renal.^{5,11}

De nuestros 39 pacientes con onicomicosis, 26 (66.6%) dieron positivo al examen con KOH y de ellos, sólo fue posible aislar el agente en 5 casos (12.8%).

De las variantes clínicas de onicomicosis, la subungueal distal y lateral fue la más común, seguida por distrófica total y por último, blanca superficial (presentación considerada un signo predictor de inmunosupresión, con *Trichophyton rubrum* como agente causal).¹³

Respecto de la tiña, detectamos 2 casos en tronco (5.8%) y uno en cara (2.9%), corroborados mediante examen micológico directo con KOH. Los cultivos de crecimiento practicados permitieron identificar como agentes causales a *M. canis* y *T. rubrum*. Las manifestaciones clínicas fueron típicas e incluyeron eritema y escama sin diseminación.²

De las 4 lesiones interdigitales observadas (7.4%) sólo 2 resultaron positivas con KOH, mas no fue posible aislar el agente etiológico (la literatura postula principalmente a *T. mentagrophytes*).⁹

Los métodos empleados para el diagnóstico de onicomicosis han sido el cultivo fúngico de uña en agar dextrosa Sabouroud y examen con KOH. Aunque se les consideran un estándar clínico, su rango de precisión diagnóstica varía de 50 a 70% dependiendo de las técnicas de recolección y preparación de muestras, de allí que se haya sugerido que el promedio de falsos negativos para KOH es de 5-15%. Aunque el cultivo fúngico es más específico que el examen directo, puede producir falsos negativos si la muestra ungueal contiene organismos fúngicos no viables; no se obtiene suficiente cantidad de muestra; o la porción de uña obtenida es muy distal a la zona de crecimiento del hongo.

Zaror *et al* reportan una sensibilidad de 70.5% para KOH y de 61.5% para los cultivos, mientras que investigaciones previas hallaron que sólo 10-40% de las muestras son positivas a KOH y el cultivo es positivo en 10-30% de los casos.^{9,11,14,15} De los 51 pacientes con manifestaciones clínicas que participaron en el presente estudio, sólo 34 (66.6%) fueron positivos al examen micológico, obteniéndose cultivos fúngicos en apenas 8 casos (15.6%).

Conclusiones

El presente estudio de micosis superficiales en pacientes con trasplante renal estableció una prevalencia semejante a la reportada en la literatura. También en concordancia con informes documentados, la infección micótica superficial observada con mayor frecuencia fue onicomicosis, en tanto que el agente causal común fue *Candida albicans*. De los pacientes en quienes existía la sospecha clínica de micosis superficial, el diagnóstico fue corroborado por examen micológico directo en 66.6% de los casos, obteniéndose cultivos fúngicos en 15.6% de dicha población.

Estos resultados apuntan a la necesidad de practicar un examen físico minucioso para detectar lesiones sospechosas de manera oportuna y realizar estudios –incluidos biopsias de piel– que permitan descartar o confirmar la presencia de infecciones superficiales, a fin de implementar un tratamiento adecuado con revisiones periódicas en individuos sometidos a tratamiento inmunosupresor.

Por lo anterior, la evaluación y el seguimiento de los pacientes trasplantados debe estar a cargo de equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en dermatología.

REFERENCIAS

1. Belloni Fortina A, Piaserico S, Alaibac M, Caforio ALP, Brandolisio L, Zaccchello G, Franco Zanon G, Zancan L, Peserico A. "Desórdenes cutáneos en pacientes trasplantados en la infancia". *Transplant International* 2005; 8(3): 360-365.
2. Giachetti A, Carbajosa A, Hidalgo Parra I, Galimberti G, Galimberti R. "Manifestaciones cutáneas de infecciones micóticas en pacientes trasplantados pediátricos". *Piel* 2005; 20(4): 183-189.
3. Singh N, Heitman J. "Antifungal attributes of immunosuppressive agents: new paradigms in management and elucidating the pathophysiologic basis of opportunistic mycoses in organ transplant recipients". *Transplant* 2004; 77: 795-800.
4. Blohme I, Larko O. "Skin lesions in renal transplant patients after 10-23 years of immunosuppressive therapy". *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 491-494.
5. Rugeles MJ, Vásquez JL, Jaramillo E, Orozco B, *et al*. "Etiología y características clínicas de las onicomicosis en un grupo de pacientes inmunosuprimidos". *Infectio* 2001; 5(1): 7-13.
6. Bowden RA, Ljungman P, Paya CV. "Skin Infections after hematopoietic stem cells or solid organ transplant". En: *Transplant Infections*, 3ª ed, Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins 2010: 203-213.
7. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, *et al*. "Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent". *Clin Infect Dis* 1997; 24: 179-184.
8. Sentamil G, Kamalan A, Ajithados C, *et al*. "Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients". *Mycoses* 1999; 42: 75-78.
9. Gulec AT, Demirbilek M, Seckin D, *et al*. "Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case control study". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 187-92.
10. Coll L, Pellerano G, Brunet R, *et al*. "Estudio de observación de lesiones dermatológicas en trasplantados renales". *Arch Arg Dermatol* 1996; 46: 257-266.
11. Virgili A, Zampino MR, La Malfa V, *et al*. "Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients". *Dermatology* 1999; 199: 31-34.
12. González Ramos M, Ferraris JR, Galimberti RL. "Alteraciones dermatológicas en pacientes pediátricos con trasplantes renales". *Arch Arg Dermatol* 1989; 39: 156-167.
13. Patterson TF. "Approaches to fungal diagnosis in transplantation". *Transpl Infect Dis* 1999; 4: 262-272.
14. Wingard JR, Leather H. "A new era of antifungal therapy". *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 73-90.
15. Weinberg JM, Koestenblatt E, Tutrone WD, Tishler H R, Najarian L. "Comparación de los métodos diagnósticos en la evaluación de onicomicosis". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 193-197.