



Intradermorreacción con candidina en niños hospitalizados

Rubén López-Martínez,* Elva Bazán-Mora,* Luis J Méndez-Tovar†

Palabras clave:

Candidina,
intradermorreacción,
pediatría.

Key words:
Candidin,
intradermoreaction,
pediatrics.

* Laboratorio de
Micología Médica de
la Unidad de Micología
del Departamento
de Microbiología y
Parasitología de la
Facultad de Medicina,
UNAM.

† Laboratorio de
Investigación Médica
en Dermatología y
Micología del Hospital
de Especialidades,
Centro Médico
Nacional Siglo XXI,
IMSS.

Hospital de Pediatría
del Centro Médico
Nacional, Siglo XXI,
IMSS. México, D.F.

Correspondencia:
Rubén López
Martínez
Unidad de Micología
del Departamento de
Microbiología y Parasito-
logía de la Facultad
de Medicina, UNAM.
Av. Universidad
Núm. 3000, Ciudad
Universitaria, 04510,
México, D.F.
Tel: 52 (55) 5623 2458
E-mail: rlm@unam.mx

Recibido:
03/08/2015
Aceptado:
15/10/2015

RESUMEN

Introducción: *Candida* es uno de los hongos con los que el hombre tiene contacto desde edad temprana; forma parte de la biota normal de mucosas y piel, desarrollando anticuerpos para limitar o eliminar el proceso infeccioso. La candidina es un antígeno de aplicación intradérmica empleado como marcador de la respuesta inmune celular. **Objetivo:** Conocer la frecuencia de intradermorreacción positiva a la candidina en pacientes pediátricos hospitalizados. **Material y métodos:** Se hizo un estudio retrospectivo en 450 expedientes de individuos a quienes se les realizó intradermorreacción con candidina. Se correlacionó la frecuencia de positividad con las variables de género, edad, estado nutricional, lugar de procedencia, concentración de hemoglobina y número de leucocitos. **Resultados:** La positividad a la candidina se presentó en 124 sujetos (27.55%); 74 hombres (59.68%) y 50 mujeres (40.32%). La edad mostró una frecuencia de 20.8% en los niños de cero a cinco años; de 36.6% en los de seis a 10 años y de 51.1% en los de 11 a 16 años. El resto de las variables analizadas no mostró diferencias significativas con la positividad a la candidina. **Conclusiones:** Los pacientes estudiados presentaron intradermorreacción positiva a la candidina con cifras ligeramente superiores a las de enfermos con alguna inmunosupresión. Es recomendable su aplicación para conocer su respuesta de inmunidad celular.

ABSTRACT

Introduction: *Candida* is a fungal pathogen found as part of the normal flora of the human skin and mucous membranes. *Candida* colonization takes place at an early age, which stimulates the production of antibodies and sensitized cells to limit or eliminate the infectious process. The candidin antigen is commonly used for intradermal tests of delayed hypersensitivity. **Objective:** To determine the frequency of positive skin tests to candidin and its relation with the characteristics of hospitalized pediatric patients. **Material and methods:** We performed a retrospective review of 450 medical records of patients with a documented skin test to candidin. We analyzed the relationship with variables such as gender, age, nutritional status, place of origin, hemoglobin levels and white blood cell count. **Results:** Positive skin tests to candidin occurred in 124 individuals (27.55%); 74 male (59.68%) and 50 female (40.32%). Overall, the frequency was 20.8%, 36.6% and 51.1% in the ranges of zero to five, six to 10 and 11 to 16 years, respectively. There were no significant differences between the other variables analyzed. **Conclusions:** The frequency of positive skin test results was slightly higher in the study population than in patients with any immunosuppression. We suggest the application of candidin skin tests to assess the cell-mediated immune response.

INTRODUCCIÓN

Las levaduras del género *Candida* son hongos con los que el hombre tiene contacto en su edad más temprana, desde el alumbramiento —por el paso a través del canal del parto—, o bien, con los primeros contactos maternos; a partir de ese momento, *Candida* formará parte de la biota normal de mucosas y piel durante toda la vida.^{1,2}

La absorción continua de los antígenos de *Candida* origina en el hospedero una respuesta inmune adaptativa de tipo humoral y celular que, junto con mecanismos de defensa inespecíficos, dificulta la invasión a los tejidos

superficiales y profundos por este agente; esta respuesta inmune está presente en la mayoría de las personas sanas. La IgG anti*Candida* puede ser demostrada mediante la técnica de ELISA, mientras que la existencia de células sensibilizadas contra este antígeno se puede poner en evidencia con la aplicación intradérmica del antígeno candidina, que origina una reacción de hipersensibilidad local palpable y mesurable.^{3,4}

En la actualidad, valorar la respuesta inmune adaptativa celular contra los antígenos de *Candida* tiene otras aplicaciones en medicina; quizás la más conocida es su utilización, junto con otros antígenos como el PPD y la varidasa,

como un parámetro para valorar el estado inmunológico general. Sin embargo, en fechas recientes, la aplicación de candidina se utiliza cada vez más como tratamiento inmunomodulador para algunas infecciones como las verrugas, o bien, patologías de etiología desconocida como la alopecia areata.⁵⁻⁸

En la población general, es normal que el porcentaje de reactividad a la candidina se eleve por el contacto normal que se tiene con esta levadura conforme la edad aumenta o por el incremento de infecciones por *Candida*, incluso las de localización ungueal, que como ocurre en otras zonas corporales, aumentan con la edad. Sin embargo, algunos factores como la desnutrición, enfermedades autoinmunes o patologías inmunosupresoras pueden disminuir o incluso abolir la respuesta inmune a la candidina.⁹

En la población pediátrica —y particularmente, en pacientes hospitalizados— hay pocos estudios sobre la frecuencia de positividad a la candidina. El propósito de esta investigación fue conocer las características epidemiológicas de individuos internados en un hospital pediátrico de alta especialidad, a quienes se les aplicó el antígeno crudo de candidina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo un estudio retrospectivo, observacional y analítico a partir de 450 expedientes de pacientes pediátricos internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, a quienes se les aplicó en el antebrazo por vía intradérmica 0.1 mL de candidina cruda. Se consideró positivo el resultado cuando el sujeto presentó una zona de induración mayor a 5 mm en las primeras 48 horas.

La reactividad a la candidina se correlacionó con los siguientes factores: género del paciente; grupos de edad (de cero a cinco, de seis a 10 y de 11 a 16 años); lugar de procedencia (rural, suburbano o urbano); estado nutricional de acuerdo con los criterios descritos por Gómez (2003).^{10,11} También se establecieron correlaciones con los siguientes parámetros hematológicos: niveles de hemoglobina y número de leucocitos por mm³.^{12,13}

Se excluyeron los expedientes de los individuos con patologías inmunosupresoras como cáncer o infecciones sistémicas, o quienes estuvieran bajo tratamiento con inmunosupresores potentes como esteroides, antimetabolitos, metotrexate, ciclosporina, etcétera.

El desarrollo de esta investigación no incluyó la participación de sujetos humanos ni de animales de experimentación. La revisión de los expedientes, así como el uso de los datos obtenidos, guardaron en todo momento la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS

Género. De un total de 450 pacientes a quienes se aplicó candidina, (274 hombres y 176 mujeres), 124 dieron una reacción positiva (27.55%); de estos, la mayoría fueron hombres (59.68%). De los 326 negativos, la mayoría también fueron hombres (61.34%); es notorio que la proporción de positivos y negativos no se modifica en relación con el sexo: 1.48:1 para los intradermorreactores positivos y 1.58:1 en los intradermorreactores negativos (*cuadro I*).

Edad. De los 450 sujetos, 293 se ubicaron en el grupo de cero a cinco años, 112 en el de seis a 10 años y 45 en el de 11 a 16 años. El porcentaje de positividad a la candidina creció de acuerdo con el incremento en la edad, pasando de 20.8% en el grupo de cero a cinco años a 51.11% en el grupo de 11 a 16 años (*figura 1*).

Procedencia. En relación con la procedencia de los participantes, 346 vivían en zona urbana, 90 en áreas suburbanas y solamente 14 provenían de áreas rurales. Al analizar la reactividad de los niños en relación con el área de procedencia, se observa que la positividad no influye en el porcentaje de negatividad, cifra que fue semejante en los tres grupos (73.12% en individuos de áreas urbanas,

Cuadro I. Relación de pacientes por género y su reacción a la candidina.

Género	Número de pacientes	% Candidina positivos
Hombres	274	74 (59.68)
Mujeres	176	50 (40.32)
Total	450	124 (100)

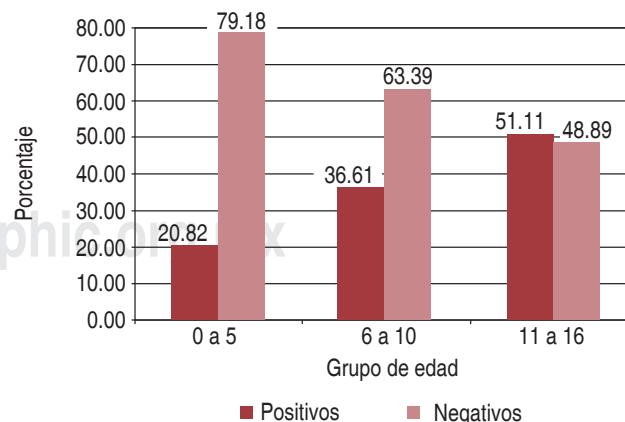


Figura 1. Reacción a la candidina por grupo de edad.

71.11% para los de área suburbana y 64.28% para los de procedencia rural; figura 2).

Estado nutricional. De los 450 pacientes, 349 (77.5%) eran eutróficos, 76 tenían desnutrición (D-I); 19 D-II y 6 D-III. Los porcentajes de la respuesta positiva a la candidina no variaron significativamente en los grupos de eutróficos y D-I (cuadro II).

Hematología. En 423 sujetos se obtuvieron los valores de hemoglobina en sangre; 251 de ellos (59.3%) estuvieron dentro de valores normales, 163 presentaban anemia, y en nueve las concentraciones de hemoglobina estuvieron por arriba de los valores normales. En los participantes con concentración normal de hemoglobina, se notó un aumento de positividad constante, que pasó de 23.5% en los menores de tres años a 44.4% en el grupo de nueve a 15 años. En relación con los niños anémicos, el porcentaje de positividad a la candidina fue 30.7%, en comparación con los pacientes con niveles de hemoglobina normal (44.4%). El bajo número de individuos con valores de hemoglobina superiores a lo normal fue

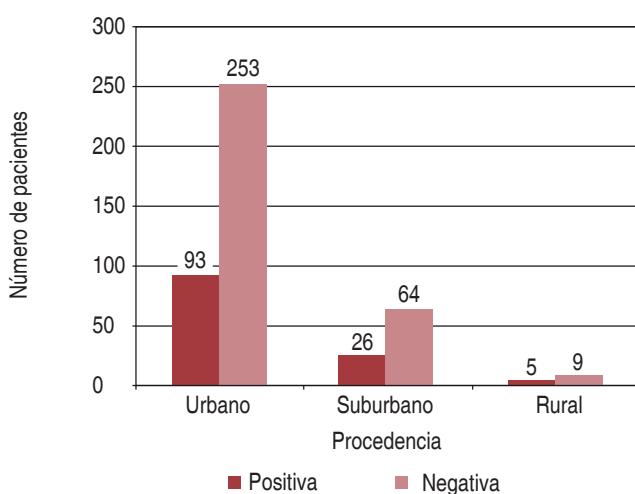


Figura 2. Procedencia de los pacientes y su reacción a la candidina.

Cuadro II. Reactividad a la candidina y estado nutricional.

	Número de pacientes	Candidina positiva	%
Eutróficos	349	98	28.0
Desnutrición I	76	19	25.0
Desnutrición II	19	7	36.8
Desnutrición III	6	0	0
Total	450	124	

escaso (nueve pacientes) y no permitió hacer ninguna correlación (cuadro III).

En relación con los leucocitos, se estudió la correlación entre la positividad a la candidina y el número de células blancas en 180 sujetos. Lo más notable fue que en los 144 niños con valores normales de leucocitos, conforme aumentaba la edad también aumentaba la positividad, pasando de 5.45% de IDR positivos en los menores de dos años hasta 100% en el grupo de participantes de 16 años.

No fue posible hacer un análisis profundo de los pacientes con leucopenia o leucocitosis (17 y 19 en cada grupo) por su escaso número y su distribución irregular en los grupos de edad.

CONCLUSIONES

Debido a que todos los humanos están en contacto frecuente con levaduras del género *Candida*, la candidina no se aplica con fines diagnósticos o epidemiológicos regionales como la esporotricina.¹⁴ Existen pocos estudios sobre la reactividad frente este antígeno en los pacientes pediátricos atendidos en los hospitales. En este trabajo, el porcentaje general de individuos con intradermorreacción positiva fue de 27.55%, cifra inferior a la reportada en otras investigaciones como la de Ramos y colaboradores,¹⁵ quienes encontraron en eutróficos 63% de positividad y en desnutridos una reactividad de 38%. La gran diferencia entre estos dos estudios es que Ramos trabajó con pacientes ambulatorios y los sujetos de este estudio estaban hospitalizados; ello seguramente incide en la capacidad de respuesta inmune celular. Esta cifra de 27.55% es solo ligeramente superior a la reportada en enfermos en edad pediátrica y adolescentes con sida, en quienes el porcentaje de reactividad a la candidina fue de 22.2% de acuerdo con un trabajo publicado en 2011 por Costa y su grupo.¹⁶

El género no influyó, ya que la proporción de hombre/mujer fue semejante en los participantes positivos y negativos, como lo demostraron las cifras, que fueron muy semejantes en ambos grupos.

En relación con la edad, es un hecho conocido que el porcentaje de intradermorreactores positivos se incrementa de manera proporcional con esta, y prácticamente 100% de las personas adultas que no padecen enfermedades inmunosupresoras graves deben ser candidina positivas, como lo demuestra el trabajo realizado por Horriolls y colegas,¹⁷ quienes estudiaron a 400 pacientes hospitalizados sin causa conocida de inmunosupresión y encontraron que 86.5% fueron positivos a candidina. En el presente estudio también se observó que la positividad

Cuadro III. Concentración de hemoglobina y reactividad a la candidina en 414 pacientes.

Pacientes con concentración normal*				Pacientes con anemia		
Edad (años)	Número	Candidina positivos	%	Número	Candidina positivos	%
3 meses a 3	85	20	23.5	71	9	12.6
4-8	116	33	28.4	66	17	25.7
9-15	50	22	44.4	26	8	30.7

Valores normales: de tres meses a tres años (12 a 15 mm³), de cuatro a ocho años (12.5 a 15.5 mm³), de nueve a 15 años (13 a 17 mm³).¹²

Cuadro IV. Correlación de edad y reactividad a la candidina en 144 pacientes con rango normal de leucocitos.

Edad (años)	Número de pacientes	Candidina positivos	%
6 meses a 2	55	3	5.45
2 a 4	41	11	26.8
4 a 6	19	7	36.8
6 a 8	18	6	33.3
8 a 10	8	5	62.5
10 a 16	3	3	100
	144	35	22.72

Valores normales de leucocitos en niños:¹³ menores de dos años, de 6,000 a 17,000 mm³, de dos a cuatro años, de 550 a 15,000 mm³, de cuatro a seis años, de 5,000 a 14,500, de seis a 10 años, de 4,500 a 13,500, y de 10 a 16 años de 4500 a 13,000 mm³.

fue mayor conforme se incrementaba la edad, como puede constatarse al observar la figura 2 y el cuadro IV.

Cuando se comparó la frecuencia de positividad a la candidina en relación con el lugar de procedencia (urbana, suburbana y rural) de los individuos, se demostró que no se modifica la frecuencia de reactividad. En cambio, otros trabajos, como el de Gaitán-Cepeda y su equipo,¹⁸ demostraron que los sujetos con mayor marginación social —como los tarahumaras, que son de procedencia rural— tienen mayor frecuencia de candidosis.

Aun cuando se suponía que los niños con cifras de hemoglobina por debajo de lo normal tendrían una reactividad menor que aquellos con cifras normales, no hubo diferencias de reactividad entre ambos grupos, y en la literatura nacional e internacional no se encontraron trabajos que permitieran comparar los resultados de

este estudio. En relación con el número de leucocitos, los participantes con cantidades normales aumentaron el índice de positividad de manera constante conforme se incrementó su edad, lo que probablemente refleja un mejor estado inmunológico de estos pacientes.

A pesar de que actualmente existen estudios complejos para evaluar la respuesta inmune adaptativa frente a determinados agentes, como puede ser la proliferación de linfocitos T o, incluso, estudios genéticos, la aplicación de antígenos por vía intradérmica es todavía una manera útil de demostrar una respuesta inmune de tipo celular frente a determinados agentes infecciosos.

REFERENCIAS

- Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson JE 2nd, Wenzel RP et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. Clin Inf Dis. 1996; 22 (5): 803-808.
- Caballero-Trejo A, Aguirre-Morales CE, González-González GM, Cortés-Palma D, Miranda-Novales MG. Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52 (Supl 2): S16-S23.
- Martínez-Garnica DE, Jiménez-Jiménez M, Ramírez-Guerrero C, López-Martínez B. Evaluación de la utilidad clínica de la prueba ELISA de detección de Ag manzano de *Candida* para el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes pediátricos. Rev Latinoam Patol Clin. 2015; 62 (2): 81-85.
- Vartivarian S, Smith CB. Pathogenesis, host resistance and predisposing factors. In: Bodey GP editor. *Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York: Raven Press; 1993. pp. 59-84.
- Bonilla ALA, Vera PA, Benuto ARE, Moreno CC. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. Dermatología. 2004; 48: 307-310.
- Bonilla L, Vera A, Benuto R. Candidina intralesional en el tratamiento de las verrugas planas en la cara. Piel. 2005; 20 (3): 112-114.
- Cruz PDMC, Padilla DMC, Alonso-Romero PL, Palma RA, Peralta PML. Tratamiento con candidina de pacientes con verrugas vulgares resistentes. Dermatología Rev Mex. 2011; 55 (1): 9-16.
- Rosenberg EW, Skinner RB Jr. Immunotherapy of alopecia areata with intralesional *Candida* antigen. Pediatr Dermatol. 2006; 23 (3): 299.

9. Lee MK, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. A study of nail disorders in children. *Korean J Med Mycol*. 2014; 19 (4): 93-104.
10. Gómez F. Desnutrición. *Salud Pública Mex*. 2003; 45 (4): 576-582.
11. McMurray DN, Watson RR, Reyes MA. Effect of renutrition on humoral and cell-mediated immunity in severely malnourished children. *Am J Clin Nutr*; 1981; 34 (10): 2117-2126.
12. Dorantes S. Problemas hematológicos en pediatría. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1997.
13. Tschudy MM, Arcara KM. Manual Harriet Lane de pediatría. 19.^a edición. Barcelona, España: Elsevier; 2013. p. 1133.
14. Sánchez-Alemán MA, Araiza J, Bonifaz A. Aislamiento y caracterización de cepas silvestres *Sporothrix schenckii* e investigación de reactores a la esporotricina. *Gac Méd Méx*. 2004; 140 (5): 507-512.
15. Ramos R, Mendoza M, Pérez C, Díaz E. Detección de *Candida* en cavidad bucal en un grupo de niños eutróficos y desnutridos. *Acta Odontol Venez*. 2009; 47 (4): 44-55.
16. Costa NM, Albuquerque Md, Lins JB, Alvares-Junior JT, Stefani MM. Delayed-type hypersensitivity skin test responses to PPD and other antigens among BCG-vaccinated HIV-1-infected and healthy children and adolescents. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44 (5): 542-545.
17. Orriols R, Morell F, Fité E, Ruiz J, Tornos C, Sanz R, Morera J. Delayed skin reaction in a group of 400 hospital patients: control study (author's transl). *Med Clin (Barc)*. 1981; 77 (6): 240-242.
18. Gaitán-Cepeda LA, Sánchez-Vargas LO, Pavia-Ruz N, Muñoz-Hernández R, Villegas-Ham J, Caballos-Salobreña A. *Candida* bucal en niños mexicanos, desnutrición o marginación social. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 31 (1): 48-53.