

Candida como agente causal de onicomiosis en pies.

Allison Bell Smythe, María Asbati, Yolimar Díaz, Elsy Caballera*.

Servicio de Dermatología y Laboratorio de Micología, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela.

(*) Autor de Correspondencia.

Resumen

La infección causada por levaduras en las uñas de los pies es menos frecuente que la infección por dermatofitos. El rol de ciertas especies de *Candida* como patógenas o comensales en onicomiosis de los pies aún es punto de controversia. Tradicionalmente considerada como el principal agente etiológico en onicomiosis de las manos, la proporción de infecciones atribuidas a estas levaduras varía ampliamente en las uñas de los pies, principalmente debido a los criterios diagnósticos utilizados.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar el número de casos en los cuales *Candida* se consideró como patógena en onicomiosis de los pies y revisar los criterios utilizados al momento de establecer el diagnóstico de onicomiosis por *Candida*, evaluando los informes micológicos de 5 años del Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina.

Se reportaron un total de 107 pacientes con onicomiosis de los pies por *Candida* (12,6% de los casos), con un promedio de edad de 45,6 años y un tiempo de evolución de 42,8 meses. Predominó onicolisis distal con distrofia ungueal, sin perionixis. De los cultivos positivos para *Candida*, 60% mostraron un examen directo también positivo. La especie que se aisló con más frecuencia fue *Candida tropicalis* (35,5%), seguida por *Candida guilliermondi* (22,4%) y *Candida albicans* (20,6%).

Se concluye que el género *Candida* representa un patógeno a considerar en onicomiosis de los pies.

Palabras clave: *Candida*, onicomiosis de los pies.

Candida as a causative agent of onychomycosis in toenails.

Abstract

Yeasts-induced onychomycosis of the toenails are less frequent than infections by dermatophytes. However, there is a considerable controversy about the role of *Candida* species as a primary pathogen or commensal in toenail onychomycosis. Although *Candida* species have been considered the main agent in fingernail infections, their prevalence in toenail infections is variable because diagnostic criteria employed.

The aim of this study was to determine the number of toenails onychomycosis caused by *Candida* species through examination of the data of toenail samples during a period of five years and what diagnostic criteria were considered in it.

A total of 107 patients with *Candida*'s toenail onychomycosis was reported (12,6%), with a mean age of 45,6 years. The mean evolution time was 42,8 months. Distal onycholysis with dystrophy of the nail was the predominant feature in toenail onychomycosis by *Candida* species. 60% of positive cultures for *Candida* also had a positive direct microscopy. The most frequent *Candida* species isolated was *Candida tropicalis* (35,5%), followed by *Candida guilliermondi* (22,4%) and *Candida albicans* (20,6%).

Candida species represents a pathogen, which have to be considered in toenail onychomycosis.

Key words: *Candida*, toenail onychomycosis.

Introducción

La onicomicosis es la enfermedad más común de la unidad ungueal, representa el 50% de todas las onicopatías y cerca del 30% de las infecciones superficiales por hongos^{1,2,3}.

La prevalencia de la onicomicosis muestra cifras que oscilan desde el 2% hasta el 18,5% de la población general^{1,2,4}. Esta variabilidad depende del grupo etario o la población en estudio, así como del área geográfica y la metodología empleada para recolectar la información⁵. En los últimos años se ha observado un incremento de la prevalencia relacionado con la edad⁴ y se han identificado subgrupos de población con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (pacientes con enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, inmunosupresión por enfermedad o secundaria a tratamiento, obesidad, patología osteoarticular, dermatopatías y traumatismo ungueal recurrente)^{4,5,6}.

El término onicomicosis se refiere a la infección de la unidad ungueal causada por hongos, la cual puede afectar el lecho ungueal, la lámina ungueal y la matriz en forma aislada o combinada^{1,2}.

Puede ser causada por tres grupos de patógenos: dermatofitos, levaduras y mohos. Los dermatofitos han sido reconocidos durante muchos años como patógenos primarios en las onicomicosis de los pies (77-96% de los casos) y al menos en el 50% de las onicomicosis de las manos^{3,4}. Entre los dermatofitos, *Trichophyton rubrum* es el hongo que se aísla con mayor frecuencia en onicomicosis de pies, pero otras especies como *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* o *Epidermophyton floccosum*, también están implicados^{1,2,4,7}. La infección por especies de levaduras y mohos en las uñas de los pies es menos frecuente, pero en los últimos años se ha incrementado, lo que ha llevado a considerarlos como patógenos primarios y no sólo como comensales y contaminantes^{2,3,7,8,9}.

Las onicomicosis en general se clasifican en cuatro tipos, con base en la ruta de invasión y a la presentación clínica^{2,4}:

1. Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSD):

Es la forma de presentación más común. La invasión ocurre en el lecho ungueal comenzando en el espacio ungueal distal (hiponiquio) y en los surcos laterales, a partir de los cuales se extiende en dirección proximal hacia la matriz. Es causada por *Trichophyton rubrum* en la mayoría de los casos, aunque también se han aislado *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y algunas especies de mohos^{2,4,7}. Puede desarrollarse en las uñas de pies, manos o ambas, pero es más frecuente en los primeros.

2. Onicomicosis blanca superficial:

Le sigue en prevalencia a la OSD. En este tipo, el hongo invade directamente las capas superficiales de la lámina ungueal. Ocurre principalmente en las uñas de los pies y

Trichophyton mentagrophytes es el agente etiológico principal, aunque especies de mohos como *Aspergillus terreus*, *Acremonium roseogrisum* y *Fusarium oxysporum* también están implicados como patógenos.

3. Onicomicosis subungueal proximal:

El hongo invade el pliegue ungueal proximal hacia la matriz, penetrando la lámina ungueal recién formada y migrando distalmente. El agente causal principal es *Trichophyton rubrum* y se considera un marcador clínico temprano de infección por VIH^{2,4}.

4. Onicomicosis por *Candida*:

El organismo invade la lámina ungueal completa. Se ha dividido a su vez en tres categorías clínicas:

- Infección que se inicia a partir de paroniquia (infección de pliegues ungueales) y posteriormente penetra la matriz y la lámina ungueal produciendo surcos transversales, superficie convexa, áspera y finalmente distrofia total.
- Onicomicosis en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, donde ocurre invasión directa por *Candida* en pacientes inmunosuprimidos, afectando por completo las uñas de manos o pies.
- Onicomicosis distal por *Candida*, generalmente sin alteración de la lámina ungueal. Cuando ocurre hiperqueratosis distal subungueal, se separa la lámina del lecho ungueal, imitando una onicomicosis subungueal distal por dermatofitos o mohos^{2,4}.

La onicomicosis distrófica total representa el estadio final de la infección y puede ser el resultado de cualquiera de las cuatro clases clínicas descritas.

La presentación clínica de una uña distrófica debe alertar al médico sobre la posibilidad de onicomicosis: el aspecto de la uña, su localización y la historia clínica del paciente buscando factores predisponentes o enfermedades preexistentes, son elementos a considerar en el diagnóstico de una onicomicosis.

En lo que respecta al rol de las especies de *Candida* en onicomicosis, la proporción de infecciones atribuida a estas levaduras varía ampliamente en la literatura debido a los criterios diagnósticos utilizados en cada estudio y si estos incluyen las onicomicosis de las manos. Del 2,8% al 25% o más de los casos de onicomicosis son causados por *Candida*, se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino (79% vs 22%), con predominio en la infección de las uñas de las manos (40-73%), y están asociados generalmente a paroniquia y onicolisis^{3,10,11}.

En las onicomicosis de los pies las especies de *Candida* producen entre el 17% al 22% de los casos, y se aíslan con mayor frecuencia especies distintas a *Candida albicans*, considerada como la levadura de mayor prevalencia en infecciones humanas^{3,9,10}.

Las especies de *Candida* forman parte de la flora normal del hombre^{8,10}, encontrándose en el tracto gastrointestinal y genitourinario. No se considera un habitante normal de la piel glabra humana, si bien se ha aislado en el espacio subungueal de pacientes sanos y en los pliegues interdigitales y dedos de pacientes con tinea pedis^{8,12}.

Con respecto a las formas de crecimiento, las blastosporas predominan en el estado saprófito y las pseudohifas o pseudomicelios en las invasivas¹³, por lo tanto, para considerar a *Candida* como patógeno primario capaz de producir enfermedad ungueal invasiva algunos autores establecen que deben observarse pseudohifas al examen microscópico directo y crecer en cultivo como colonias típicas en forma aislada, sin otros patógenos concomitantes (dermatofitos o mohos). La presencia de esporas puede observarse cuando *Candida* es un patógeno secundario o comensal¹³.

En los últimos años, con el advenimiento de nuevas terapias y el incremento en el número de pacientes inmunosuprimidos, es de esperar que la lista de levaduras capaces de producir enfermedad en el hombre continúe creciendo⁸. El estatus de especies de *Candida* como patógenas o comensales en onicomicosis de los pies aún es punto de controversia y existen pocos estudios al respecto. Basados en esta observación, se realizó un estudio retrospectivo a partir de informes micológicos de muestras de uñas de pies, con la finalidad de determinar el número de casos en los cuales *Candida* se consideró como patógena en onicomicosis de los pies, describir las características clínicas de esta infección y revisar los criterios a considerar al momento de establecer el diagnóstico de onicomicosis por *Candida*.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el Departamento de Micología del Instituto de Biomedicina, mediante la revisión de los informes micológicos de muestras de uñas de los pies, en el período comprendido desde enero de 1995 hasta septiembre de 2001. La información recolectada fue depositada en una hoja pretabulada que incluía: número de examen, edad, sexo, procedencia y profesión del paciente, así como el tiempo de evolución de la enfermedad, clínica, examen directo, cultivo micológico y el agente aislado. Se descartaron aquellos cultivos en los que hubo aislamiento concomitante de dermatofitos. Para el caso de especies de *Candida* los cultivos reportados como positivos correspondieron a aquellos donde hubo crecimiento de colonias típicas en los cuatro tubos sembrados. Se recolectaron un total de 107 muestras con cultivos positivos para especies de *Candida* en uñas de los pies. Se emplearon promedios y porcentajes con fines descriptivos; se utilizó la prueba exacta de Fisher para proveer significancia a la diferencia entre grupos.

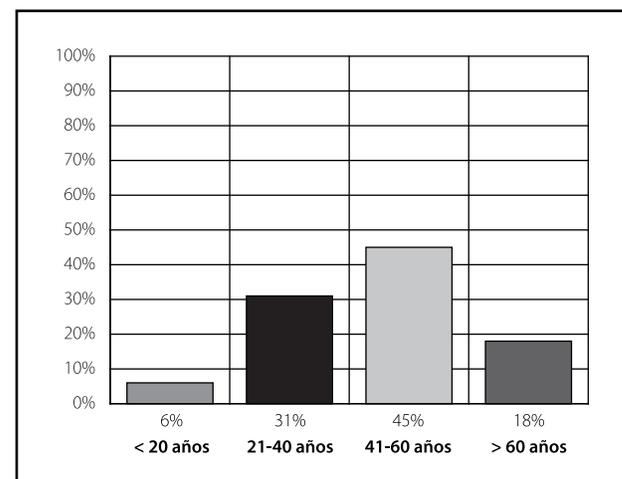
Resultados

Para el período en estudio se informaron un total de 847 casos de onicomicosis en manos y pies. En el 73,5% el agente patógeno aislado fue un dermatofito, seguido por el género *Candida* con 25,6% y mohos filamentosos en un 0,8% del total.

En lo que respecta a onicomicosis de pies, el 12,6% (n=107) correspondió al género *Candida*.

El promedio de edad de los pacientes con cultivos positivos para *Candida* fue de 45,6 años, con un rango de 13 a 80 años (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de onicomicosis de pies por *Candida* según la edad.



El tiempo promedio de evolución del compromiso ungueal fue de 42,8 meses (3,6 años).

La distribución por sexo demostró predominio del sexo femenino 69,2% (74 pacientes) al compararlo con el sexo masculino 30,8% (33 pacientes).

El cuadro 1 muestra la distribución por sexo para las diferentes especies de *Candida* aisladas. *C. albicans* fue más común en mujeres que en hombres (4:1), al igual que *C. tropicalis* y *C. guilliermondi* (3:1 y 2:1 respectivamente). Para *C. parapsilosis* predominó el sexo masculino 2:1. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,18$).

Cuadro 1. Relación entre especies de *Candida* y sexo.

	Masculino	Femenino	Total
<i>Candida tropicalis</i>	12	26	38
<i>Candida guilliermondi</i>	8	16	24
<i>Candida albicans</i>	5	17	22
<i>Candida parapsilosis</i>	2	1	3
<i>Candida sp</i>	6	14	20
Total	33	74	107

Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas de la infección por *Candida*, predominó onicolisis con distrofia ungueal, principalmente distal, seguido por cambios en la coloración de las uñas, con más frecuencia de color amarillento y con leuconiquia. Hubo afectación preferencial del primer dedo (en uno o ambos pies).

Con respecto al examen microscópico directo, 36,5% de los cultivos positivos para *Candida* resultaron negativos (39 muestras reportadas) y 60% positivos (64 muestras mostraron estructuras fúngicas) (ver cuadro 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el resultado del examen microscópico directo y las diferentes especies aisladas ($p=0,54$). Los elementos fúngicos más descritos fueron hifas y esporas (83,09%), con una proporción muy baja de pseudohifas.

Cuadro 2. Relación entre examen microscópico directo y cultivo positivo de especies de *Candida*.

	Positivo	Negativo	No reportado
<i>Candida tropicalis</i>	22	14	2
<i>Candida guilliermondi</i>	13	10	1
<i>Candida albicans</i>	13	8	1
<i>Candida parapsilosis</i>	3	0	
<i>Candida sp</i>	13	7	
Total	64 (60%)	39 (36,5%)	4 (3,5%)
p=ns			

En el grupo con onicomiosis por *Candida*, la especie que se aisló más frecuentemente fue *Candida tropicalis* (35,5% de los cultivos), seguida por *Candida guilliermondi* (22,4%) y *Candida albicans* (20,6%) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Onicomiosis de los pies por especies de *Candida*.

Especies	n° de casos	porcentaje
<i>Candida tropicalis</i>	38	35,5%
<i>Candida guilliermondi</i>	24	22,4%
<i>Candida albicans</i>	22	20,6%
<i>Candida parapsilosis</i>	3	2,8%
<i>Candida sp</i>	20	18,7%
Total	107	100%

En 20 pacientes el cultivo reportó *Candida sp* y no se logró identificar la especie, probablemente por contaminación de los cultivos o fallas técnicas.

Discusión

La onicomiosis es la enfermedad ungueal más frecuente. Representa cerca del 30% de todas las micosis superficiales y es la de más difícil tratamiento si se toma en cuenta la duración y costos del mismo así como las recurrencias frecuentes¹⁴. Durante años levaduras y mohos han sido cultivados considerados contaminantes o comensales y por lo tanto ignorados como agentes etiológicos de enfermedad ungueal. Según algunos autores la invasión primaria de uñas de los pies por especies de *Candida* es poco frecuente en individuos sanos¹³.

En el presente estudio, considerando los casos de infección por no dermatofitos, el género *Candida* fue más frecuente (72,8%) como agente patógeno en onicomiosis de los pies que los mohos (27,2%). La prevalencia de onicomiosis causadas por el género *Candida* es variable. Estudios europeos previos reportan mayor número de aislamientos de mohos, entre 10,8% y 30,9% de todas las onicomiosis de pies¹⁴, mientras otros autores describen mayor frecuencia de aislamientos de *Candida* que de mohos (22% vs 1%)³. En un estudio reciente sobre la utilidad del examen histológico en onicomiosis, de 76 cultivos positivos 28,94% correspondió a mohos y 13,15% a especies de *Candida*¹⁴. Estas diferencias pueden ser producto de los criterios diagnósticos utilizados y de la ubicación geográfica no sólo en cuanto al patógeno sino también a las características de la población estudiada.

El promedio de edad correspondió al descrito en la literatura, con un incremento a partir de los 40 años de edad^{9,11}.

La onicomiosis de los pies causadas por dermatofitos afecta mayormente al sexo masculino. En nuestro estudio, la onicomiosis de los pies por *Candida* predominó en mujeres, de manera similar a como ocurre en uñas de las manos. Esta diferencia también ha sido reportada en otros estudios^{3,11}. Por otra parte *C. albicans* y *C. tropicalis* predominaron en mujeres, diferencia no observada con las otras especies aisladas (*C. guilliermondi* y *parapsilosis*).

La forma de presentación clínica sigue siendo onicolisis distal y a diferencia de lo observado en onicomiosis de manos por *Candida*, la perionixis no fue un hallazgo común.

El porcentaje de onicomiosis por *Candida* no mostró relación con condiciones de inmunosupresión, si bien la información aportada por la historia clínica era incompleta en este aspecto.

En el 60% de los cultivos en los que se aisló *Candida*, el examen directo también resultó positivo, lo que se corresponde con la alta asociación de positividad descrita entre estos dos métodos⁹, sin embargo, el examen microscópico directo negativo se ha observado con mayor frecuencia en onicomiosis por *Candida* que en aquellas causadas por dermatofitos o mohos³.

Las características morfológicas al examen directo no permitieron identificar al agente causal. Diversos estudios exponen resultados contradictorios al respecto. En un estudio realizado en Colombia sobre 1.516 muestras positivas al examen directo, las estructuras observadas no correspondieron a determinado género o grupo de hongos, si bien la mayor relación entre la morfología del examen directo y el resultado del cultivo se observó en el género *Candida*¹⁵. En otro estudio, la presencia de esporas esféricas o gemantes acompañadas por pseudohifas o filamentos cortos se ha asociado con esta levadura¹⁴. Nuevamente la falta de información precisa y detallada de los informes impidió establecer conclusiones válidas en el presente estudio.

Finalmente, de todas las subespecies *C. albicans* se ha considerado el principal patógeno de onicomicosis por este género¹⁴ y en los pies es responsable del 17, 1% de todas las onicomicosis¹⁰; sin embargo estudios recientes muestran un aumento en la prevalencia de otras subespecies, en Israel se encontró *C. parapsilosis* en 39,5% de los casos y *C. albicans* en 19,5%³. En el presente estudio predominaron otras subespecies como *C. tropicalis* y *C. guilliermondi*.

Con respecto a los criterios para establecer el diagnóstico definitivo de onicomicosis en pies por *Candida* debe considerarse:

- Número de colonias aisladas a partir de las lesiones: si el número es elevado o se observan varias colonias por tubo o una capa continúa, la presencia de *Candida* adquiere significado patológico.
- Si el hongo aislado es un dermatofito debe considerarse a éste como patógeno.
- La presencia de esporas esféricas o gemantes con pseudohifas al examen microscópico directo sugiere la participación de *Candida* como patógeno

Conclusiones

- El género *Candida* representa un patógeno a considerar en las onicomicosis de los pies.
- En estas onicomicosis están implicados como patógenos otras subespecies del género *Candida*, diferentes a *C. albicans*, como *C. tropicalis* y *C. guilliermondi*.
- La forma de presentación más común es la onicosis distal y distrofia del plato ungueal, sin perionixis.

Referencias

- Evans E: The rationale for combination therapy. *Br J Dermatol* 2001;145:9-13.
- Gray J: Onychomycosis. New treatments are effective. *Clinician Reviews* 2002;12:7-88. In <http://www.medscape.com/viewarticle/443504>
- Segal R, Kimchi A, Kritzman A, Inbar R, Segal Z: The frequency of *Candida parapsilosis* in onychomycosis. An epidemiological survey in Israel. *Mycosis* 2000;43:349-53.
- Elewsky B: Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:415-429.
- Hay R: The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001;145, Suppl. 60:3-8.
- Baran R, Hay R: New evidence for the efficacy of combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol* 2001;145, Suppl. 60:1.
- Ellis D, Watson A, Marley J, Williams T: Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol* 1997;136:490-3.
- Hazen K: New and Emerging Yeast Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462-78.
- Haneke E, Roseeuw D: The scope of onychomycosis: Epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 1999;38, Suppl. 2:7-12.
- Greer D: Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995;34:521-8.
- Gupta AK, Jain HC, Lynde CW et al: Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada. *Int J Dermatol* 1997;36:783-7.
- Arenas R: Candidosis, en *Micología Médica Ilustrada*. 1era edición. McGraw-Hill Interamericana 1993:223-33.
- Daniel CR, Gupta AK, Daniel MP, Sullivan S: *Candida* infection of the nail: role of *Candida* as a primary or secondary pathogen. *Int J Dermatol* 1998;37:904-7.
- Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C, Rossini P, Guiducci A et al: Usefulness of Histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology* 2001;202:283-8.
- Escobar ML, Carmona-Fonseca J: Examen directo y cultivo en onicomicosis. *Piel* 2001;16:63-8.