

CANDIDIASIS



Dra. Marisa Biasoli

INFECCIONES PRODUCIDAS POR LEVADURAS

El término levadura etimológicamente significa “organismo unicelular que se reproduce por brotación”. Esta definición no es totalmente correcta ya que a) algunas levaduras se reproducen por fisión, b) algunas levaduras producen micelio verdadero bajo ciertas condiciones nutricionales (dimorfismo) y c) ciertos hongos filamentosos pueden existir en forma unicelular o levaduriforme (dimorfismo). Son heterótrofas, que viven a expensas de otros seres vivos (levaduras parásitas) o sobre materia orgánica muerta (levaduras saprófitas).

Están ampliamente distribuidas en la naturaleza; se las encuentra en las frutas, granos, miel y otros alimentos que contienen azúcar, en el suelo, aire, mar, piel y mucosa de mamíferos.

Muchas de ellas son útiles para el hombre, como las que se emplean en la producción de cerveza, vino y pan; otras son perjudiciales ya que descomponen alimentos, deterioran fibras textiles o causan enfermedades en las plantas, los animales y el hombre.

Existen más de 600 especies conocidas de levaduras, distribuidas en 60 géneros taxonómicos, de las cuales solo unas pocas especies son capaces de producir enfermedades en humanos y animales. Dentro de ellas, las más aisladas como agentes causales de infecciones en el hombre son:

- ***Candida albicans* y otras especies del género** (se han descrito más de 190 especies):
***Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida krusei, Candida dubliniensis, etc.* ⇒ CANDIDIASIS.**
- ***Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii* ⇒ CRIPTOCOCOSIS**
- **Especies de *Malassezia* ⇒ PITIRIASIS, DERMATITIS, FOLICULITIS, etc.**
- **Especies de *Trichosporon* ⇒ TRICHOSPORONOSIS**
- **Especies de *Geotrichum* ⇒ GEOTRICOSIS**

CANDIDIASIS O CANDIDOSIS

Definición:

Es una infección primaria o secundaria, causada por levaduras del género *Candida*, con manifestaciones clínicas extremadamente variables de evolución aguda, subaguda, crónica o episódica, en las cuales el hongo puede causar lesiones cutáneas, muco cutáneas, profundas ó diseminadas.

Agentes etiológicos:

El principal agente es *Candida albicans*, pero pueden estar implicadas otras especies de *Candida*, como, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida famata*, *Candida krusei*; *C. lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, etc.

Levaduras de otros géneros distintos de *Candida* como *Saccharomyces*, *Pichia*, *Rhodotorula* pueden dar cuadros clínicos similares a la Candidiasis.

Clasificación taxonómica:

Teniendo en cuenta la reproducción sexuada de las levaduras se las incluye en las subdivisiones **Ascomycotina**, **Basidiomycotina** y **Deuteromycotina** (cuando no se conoce la reproducción sexuada).

Dominio: **Eucarya**

Reino: **Fungi**

División: **Eumycota**

Subdivisión: **Deuteromycotina**

Clase: **Blastomycetes**

Familia: **Cryptococaceae**

Género: *Candida*

Especies: *C. albicans*; *C. glabrata*; *C. krusei*; *C. parapsilosis*; *C. tropicalis*, etc.

A algunas de estas especies se les conoce su teleomorfo (forma sexuada):

C. famata: *Debaryomyces hansenii*;

C. krusei: *Issatchenkia orientalis*;

C. lusitaniae: *Clavispora lusitaniae*

Epidemiología

Es una infección cosmopolita. Se considera una de las infecciones oportunistas más frecuente en seres humanos. Su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años. Las levaduras son causantes del 7,45% de las micosis, el 25% de las micosis superficiales y entre el

75 y 88% de las infecciones fúngicas nosocomiales. Afecta a individuos de cualquier edad, sexo o grupo étnico

Las levaduras del género *Candida* existen en la naturaleza, en el suelo y agua dulce, vegetales, frutas, exudado de árboles, granos y en general toda sustancia rica en hidratos de carbono simples. Además, son habitantes habituales del aparato digestivo, respiratorio y regiones mucocutáneas del hombre y animales domésticos. El sistema gastrointestinal humano tiene una población pequeña pero constante de *C. albicans*. En el adulto, dos factores regulan el número de levaduras en el intestino: **1-** otros miembros de la flora intestinal que ejercen un control sobre la densidad de población de las levaduras (principalmente lactobacilos y bacterias anaerobias) a través de factores antimicrobianos, inhibidores de la adherencia, potenciales de óxido-reducción y competencia por los nutrientes disponibles y **2-** la dieta, ya que la ingestión excesiva de frutas frescas, dulces u otros materiales fermentables darán lugar a un aumento considerable en el número de levaduras intestinales, particularmente de *C. albicans*.

Además de *C. albicans* otras especies que pueden colonizar la mucosa oral y del tracto gastrointestinal humano como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*. La piel normal también puede presentar flora de levaduras residentes, que incluye *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*. Otras especies como *C. albicans* y *C. tropicalis* no se encuentran con regularidad en la piel normal, salvo en la región ano-genital y alrededor de la boca. En la mucosa vaginal normal se puede aislar *C. albicans* y, con menor frecuencia, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.

Vías de infección

Por lo mencionado anteriormente, la mayor parte de las infecciones son de origen endógeno a partir de los reservorios mucocutáneos o cutáneos (introducidos a partir de catéteres u otros dispositivos de uso médico, que interrumpen la barrera cutánea), aunque también pueden ser exógenas, por ejemplo en los hospitales, donde las levaduras pueden ser transmitidas a lactantes a partir de mamaderas mal esterilizadas, o a pacientes transplantados o inmunosuprimidos a partir de materiales quirúrgicos, equipos de diálisis o endoscopios mal decontaminados o por transmisión horizontal a partir de la existencia de infecciones por levaduras en manos o uñas del personal que trabaja en unidades de cuidados intensivos (UCI), sin la debida protección.

Patogenia

El delicado balance o equilibrio que existe entre comensal (levaduras) y hospedero podría romperse y dar lugar al parasitismo o desarrollo de una infección oportunista. El desarrollo de la enfermedad por *Candida* depende de la interacción de ciertos factores:

- * Factores predisponentes para la infección.
- * Patogenicidad intrínseca del microorganismo.
- * Mecanismos de defensa del huésped.

Factores predisponentes

Los factores desencadenantes de la enfermedad son generalmente modificaciones en los mecanismos de defensa del huésped, los cuales, secundariamente, inducen transformaciones en el comportamiento del hongo. Las manifestaciones clínicas y la severidad de la infección están en relación con la naturaleza y el grado de compromiso de las defensas normales del huésped.

Las causas predisponentes se pueden agrupar en:

- **Locales:** maceración, contacto con agua, mala higiene.
- **Fisiológicas:** recién nacidos, vejez (edades extremas), embarazo.
- **Endocrinas:** diabetes, hipotiroidismo.
- **Alteración de la flora normal:** por uso de antibióticos (ATB).
- **Enfermedades hematológicas:** linfomas, leucemias, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, hipo y agamaglobulinemia.
- **Factores iatrogénicos:** uso prolongado de corticoides, quimioterápicos, inmunosupresores, agentes citotóxicos, alimentación parenteral, transplantes, cirugía abdominal, utilización de sondas y catéteres, radioterapia, prótesis, hemodiálisis, cateterismo.
- **Enfermedades debilitantes:** neoplasias, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inanición, quemaduras graves y extensas, drogadicción, tuberculosis y otras enfermedades infecciosas.

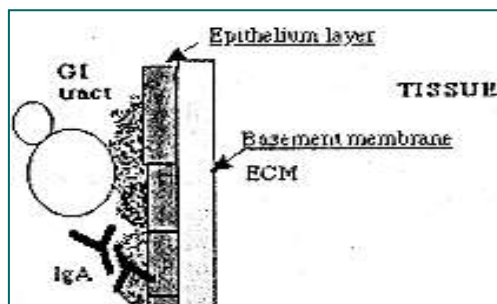
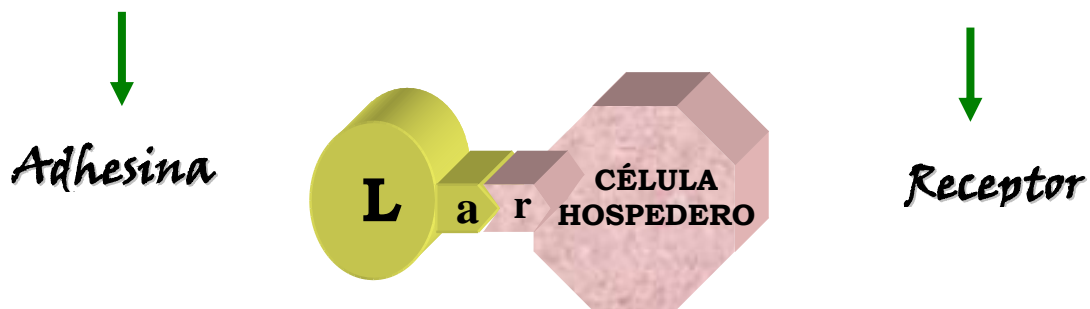
En general, la candidiasis cutáneo mucosa es frecuente en pacientes con deficiencias en las células T, tal como ocurre en los pacientes con SIDA, en pacientes diabéticos y con otras endocrinopatías. La infección más seria, la candidiasis invasiva (CI), que compromete la vida del paciente, se desarrolla en individuos severamente inmunocomprometidos, y, en la mayoría de los casos de CI confluyen dos o más de estos factores predisponentes. La neutropenia es una de las principales causas de CI; aunque los pacientes sometidos a transplantes de órganos, con tumores sólidos ó con enfermedades malignas de la sangre, también tienen alto riesgo de sufrir CI.

Factores de patogenicidad

El potencial patogénico de las levaduras varía considerablemente. Éstas no son un componente pasivo del proceso infeccioso, sino que poseen una serie de factores de virulencia. No existe un

único factor que pueda ser considerado por sí solo como responsable de la patogenicidad, sino que se ha propuesto una combinación de diferentes factores que contribuyen a una o más etapas de la infección. Los principales factores de virulencia, que han sido estudiados en profundidad para *C. albicans* (aunque algunos de ellos han encontrados en otras especies) son:

1- Capacidad de adherencia de las levaduras a diferentes superficies: es una interacción fuerte entre una adhesina de la levadura y un receptor de la célula del hospedero.



Adherencia de una levadura a la mucosa del intestino

2- Producción de enzimas extracelulares: son proteinasas y fosfolipasas específicas de cada cepa. Se han detectado en *C. albicans* una familia de 10 isoenzimas con actividad proteínasa conocidas como Sap (secreted aspartic proteinase), de las cuales Sap 1-3 son cruciales para la infección superficial y Sap 4-6 serían importantes en la candidiasis invasiva.

3- Producción de hifas y pseudohifas: Aumenta de la capacidad invasiva de la levadura, la capacidad de adherencia, aumenta la resistencia a la fagocitosis, aumenta el poder killer sobre las células del hospedero

4- “Switching” o variabilidad fenotípica y antigénica: Es un cambio espontáneo, frecuente y reversible entre diferentes fenotipos distinguibles por la morfología de la colonia o por la morfología celular.

Mecanismos de defensa del huésped

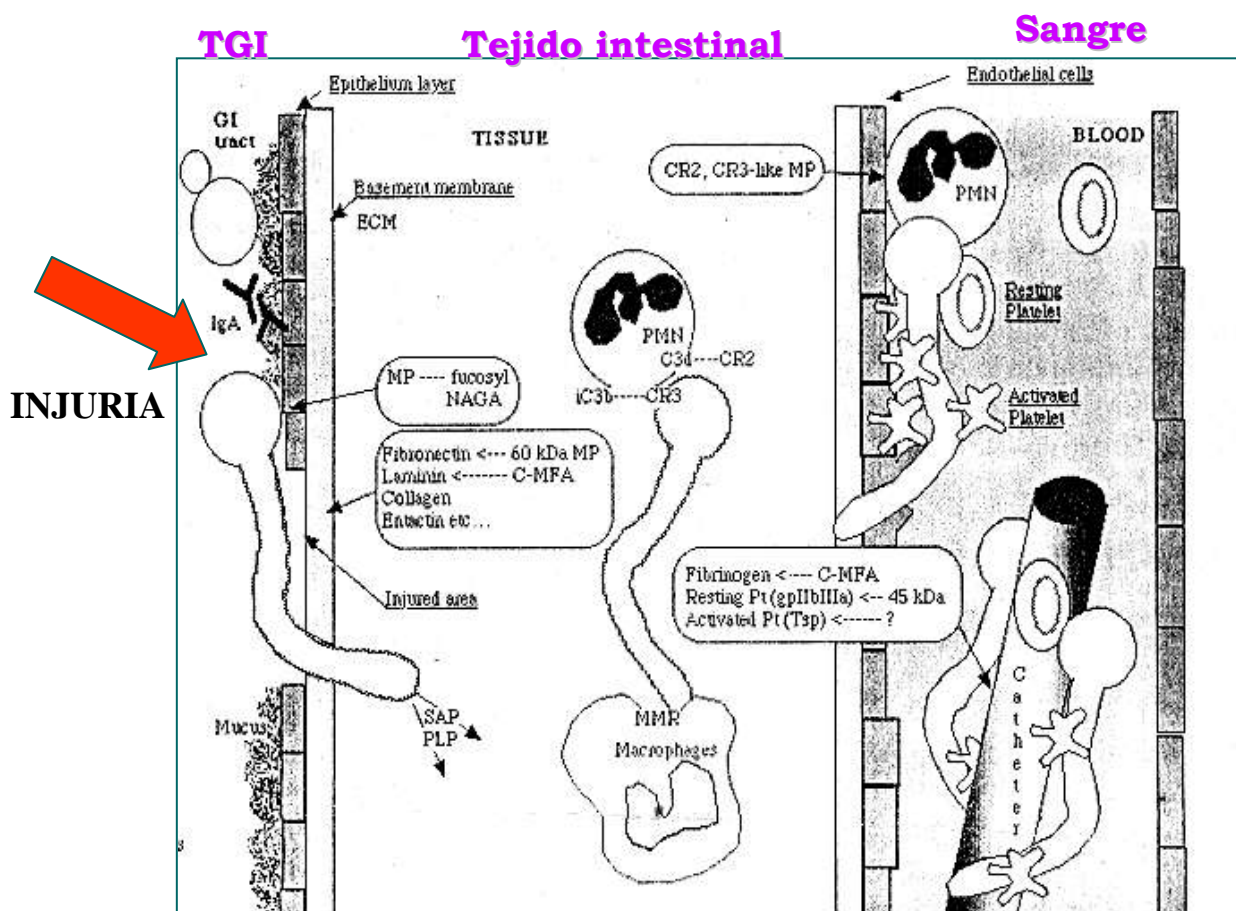
a- No inmunes:

- 1- La interacción con otros miembros de la flora microbiana.
- 2- La integridad funcional del estrato córneo.
- 3- El proceso de descamación debido a la proliferación epidérmica inducida por la inflamación.

b- Inmunes:

- 1- Inmunidad mediada por células.
- 2- Inmunidad humoral.

Patogénesis de la infección por *Candida*



Una carga fúngica elevada (colonización), como consecuencia de la administración de ATBs de amplio espectro o la aparición de una injuria o alteración del epitelio intestinal, puede inducir en las levaduras adheridas al mismo, cambios en la expresión del fenotipo (switching) y las levaduras pueden emitir un tubo germinativo que invade el epitelio la membrana basal,

favorecido por la producción de proteinasas y fosfolipasas. En un paciente inmunocompetente esta invasión es limitada por macrófagos y/o polimorfonucleares. En cambio en pacientes neutropénicos, al fallar la respuesta celular innata (disfunción de la inmunidad), la levadura puede invadir el torrente sanguíneo y diseminarse. Otra vía de diseminación podría ser a través del ingreso directo de la levadura al torrente sanguíneo introducido por un catéter, que puede estar contaminado o que puede arrastrar las levaduras presentes en la piel del paciente o del personal médico o paramédico que lo manipula.

Formas Clínicas de Candidiasis

- | | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|--|
| 1- Cutánea | { | <ul style="list-style-type: none"> Grandes y pequeños pliegues Uñas: Onixis blastomicética Granuloma candidiásico | | |
| 2- Mucocutánea | { | <ul style="list-style-type: none"> Mucosa oral: muguet, glositis, queilitis Mucosa genital: vaginitis y balanitis Mucosa digestiva: esofagitis, gastritis, enteritis y lesiones perianales Mucosa bronquial Candidiasis mucocutánea crónica | | |
| 3- Candidiasis Invasiva | { | <ul style="list-style-type: none"> - Candidemia: Transitoria o persistente - Candidiasis Localizada (en diferentes órganos) - Candidiasis Sistémica o Diseminada <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle; margin-left: 1em;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> -Aguda -Crónica </td> </tr> </table> | { | <ul style="list-style-type: none"> -Aguda -Crónica |
| { | <ul style="list-style-type: none"> -Aguda -Crónica | | | |
| 4- Alérgica | | | | |

1-Cutánea:

- **Candidiasis de los pliegues (intertrigos blastomicéticos):** cualquier pliegue del cuerpo puede ser atacado. No respetan ni edad, ni sexo, aunque en el adulto es más frecuente en la mujer. Una de las causas predisponentes más frecuentes de esta afección es la diabetes (modifica el estado bioquímico de la piel, produce aumento del glucógeno y de la acidez). Otros factores que favorecen esta afección son el calor, la humedad y la maceración de la

piel (es muy común en las personas obesas cuyos pliegues tienen mayor superficie de contacto y en estos pacientes aparecen otros pliegues como el suprapúbico que no existen en personas delgadas). En los lactantes, la región perianogenital, de epidermis frágil y delicada, irritada por las deyecciones o por el uso de los pañales, es una zona muy atacada por las levaduras.

Candidiasis de los grandes pliegues (axilar, interglúteo, inguinal, submamario, suprapúbico):

La lesión inicial se caracteriza por la presencia de una o varias vesículas superficiales, que se rompen y dejan al descubierto un fondo rojo erosionado que no sangra. Cuando se abre el pliegue, se observa un fondo más o menos extendido rojo brillante y húmedo; en el fondo se encuentra una grieta que puede estar cubierta por un magma blanquecino de piel macerada. Los pacientes pueden sentir un prurito más o menos acentuado y sensación de ardor o quemazón. Si se raspa la lesión con una hoja de bisturí o canto de un portaobjetos, se recoge unas especies de viruta húmeda y pastosa.

Lesión por *Candida* en pliegue inguinal



Lesión por *Candida* en pliegue submamario



Lesión por *Candida* en pliegues inguinales que se extiende a abdomen y muslos (candidiasis del pañal)



Candidiasis de los pequeños pliegues (espacio interdigital de pies y manos, pliegues retroauriculares): estas lesiones se extienden en forma de arco gótico entre las dos caras

laterales de los dedos que están en contacto y cuyos bordes están rodeados por colgajos de piel macerada, húmeda y blanquecina. En los pies pueden ser atacados todos los espacios pero el 4º espacio es el más frecuentemente atacado.

Lesión por *Candida* en espacios interdigitales de pie



Lesión por *Candida* en espacios interdigitales de mano



• **Paroniquia y Onicomycosis candidiásica (Onixis blastomicética):**

Paroniquia: es inflamación del pliegue ungueal tras la destrucción de la cutícula, que aparece rojo, hinchado y doloroso, ocasionalmente con pus.

Onicomycosis: es una infección causada por hongos en las uñas de pies y/o manos.

Es común en la mujer adulta por dedicarse a los quehaceres domésticos (mantienen sus manos mojadas o húmedas gran parte del día) y el contacto con detergentes y sustancias abrasivas favorecen aún más la maceración. En los hombres está relacionado con ciertas profesiones (pasteleros, cocineros, carniceros, lavacopas, etc.). Otros factores predisponentes: diabetes, dermatitis crónica, inmunosupresión, uso de corticoides, uso permanente de guantes oclusivos, manicuría, uñas esculpidas, ancianos.

La infección comienza generalmente por el pliegue periungueal, que se inflama y enrojece y pueden producir dolor (paroniquia). Cuando la levadura invade la uña, la placa ungueal cambia de color, se vuelve parduzca, engrosada, endurecida y se forman estrías o surcos. La uña no se hace friable como en el caso de la onixis producida por dermatofitos. En los casos crónicos no tratados, el tejido de la uña puede ser destruido.

Paroniquia y Onicomycosis candidiásica





- **Granuloma candidiásico:** es una infección rara que afecta a niños, preferentemente con trastornos endocrinos (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo) y produce lesiones en piel, uñas y cuero cabelludo, con características diferentes a las descritas. Se describen como pápulas vascularizadas primarias cubiertas de una costra gruesa, adherente, pardo amarillento, que pueden convertirse en callosidades o protuberancias.



2-Mucocutáneas:

- **Mucosa oral**

Muguet. Es la más común de las afecciones orales, se la conoce también como afta. Es común en los bebés hasta los 3 meses de edad (falta de factor candidostático del suero, acidez de la mucosa de los bebés, etc.); en el adulto es más rara, su aparición se ve

favorecida en los ancianos por el uso de prótesis, el reposo relativo de la boca y la reducción de la secreción salival y en pacientes con tratamientos con antibióticos, quimioterápicos, rayos, HIV+, etc. La lesión se puede presentar con la mucosa roja y brillante (forma eritematosa), o pueden aparecer lesiones como placas blanquecinas que pueden confluir formando verdaderas membranas, muy adherentes como engastadas en el epitelio (forma pseudomembranosa aguda o crónica). La **glositis** por *Candida* se presenta como una lengua muy aumentada de volumen y con surcos y grietas transversales. La **queilitis** (es rara) es la inflamación de los labios que se presentan cubiertos por gruesas escamas y grietas. Más común es la **queilitis angular** o boqueras.

La candidiasis oral es la infección micótica más observada en pacientes HIV (+). La enfermedad se presenta en el 50% de los pacientes HIV (+) y en el 90% de los pacientes con SIDA. *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada; las especies de *Candida* no *C. albicans* se encuentran en pacientes con SIDA y recuentos CD₄ muy bajos (inferiores a 100 CD₄/mm³). En estos pacientes pueden aparecer más de una especie de *Candida* y como resultado de los tratamientos con fluconazol, las recidivas son debidas a las especies de *Candida* con sensibilidad disminuida o insensibles a este antifúngico (*C. glabrata*, *C. krusei*).

Candidiasis bucal-Forma eritematosa



Candidiasis bucal-Forma pseudomembranosa



Glositis



Queilitis Angular (Boqueras)



- **Mucosa vaginal**

Vulvovaginitis por *Candida*: es más frecuente en la mujer con diabetes, en la mujer embarazada o en pacientes tratadas con ATB o anticonceptivos orales. La infección se caracteriza por la presencia de secreción espesa y grumosa, de aspecto lechoso, blanca o blanco-amarillenta (con aspecto de leche cortada) y placas pseudomembranosas de color blanco grisáceo, que se encuentran en la mucosa vaginal. Toda la zona genital está muy inflamada y por lo general, el prurito es muy intenso. Se pueden presentar como episodio aislado o como episodios recurrentes. Entre el 5 y el 10% de mujeres sufren episodios recurrentes de vulvovaginitis. Se define como Candidiasis vulvovaginal (CVV) recurrente, cuando se producen 3 o más episodios de CVV en un año. Las pacientes responden adecuadamente al tratamiento antifúngico pero éste falla en prevenir futuras recidivas. La mayoría de las mujeres con CVVR no presentan factores predisponentes conocidos.

Balanitis (o balanopostitis) por *Candida*: es una erosión superficial, con zonas eritematosas o pseudomembranosas en la zona del glande o en el surco balano-prepucial.

- **Candidiasis mucocutánea crónica**

El término describe un síndrome infeccioso raro y heterogéneo que afecta a niños con diversos defectos genéticos (generalmente deficiencia en la inmunidad mediada por células). Las manifestaciones clínicas comienzan frecuentemente en los primeros años de vida como un eritema en piel que evolucionan a lesiones hiperqueratósicas y en la mucosa bucal con los cuadros clínicos característicos de muguet, glositis, queilitis, onixis, perionixis, infección de grandes y pequeños pliegues producidos por *Candida*. Generalmente no progresan a una infección diseminada



- **Mucosa digestiva**

Involucra esófago, estómago e intestino. La afección esofágica puede ser parte del afta que se inicia en la boca. Puede aparecer en pacientes tratados con ATB, corticoides, radiaciones, con diabetes, HIV(+). Los síntomas clínicos más frecuentes son odinofagia, disfagia, dolor retroesternal, hemorragia, náuseas, vómitos, aunque el cuadro puede ser asintomático. Por endoscopia se observan lesiones similares a las aftas y se clasifican en diferentes grados:

I: solo una pocas placas de 1 mm

II: placas blancas o eritematosas de mayor tamaño

III: placas nodulares y elevadas, ulceración franca

IV: ídem que tipo III + estrechamiento del lumen

El estómago es el segundo sitio más frecuentemente atacado. Están predispuestos los pacientes con cáncer o tratamientos prolongados con depresores del pH.

La infección gástrica puede manifestarse como un afta, pero más frecuentemente se produce una úlcera en la mucosa. La mayoría de estos casos son diagnosticados por autopsia.

La **enteritis** por *Candida* es una afección rara. Es más frecuente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, pacientes SIDA o con inmunosupresión severa. El diagnóstico es muy difícil de establecer ya que requiere de la demostración de invasión de la mucosa intestinal por *Candida* o el aislamiento repetido del microorganismo de lesiones ulcerativas.

- **Mucosa bronquial**

Es más frecuente que la Candidiasis pulmonar. Se presenta con tos y los signos físicos corresponden a los de una bronquitis con estertores húmedos y las radiografías muestran un tipo no específico de engrosamiento peribronquial.

3-Candidiasis Profunda o Invasiva

Las principales rutas de invasión de las levaduras son vía catéteres endovenosos (involucra a las especies que colonizan la piel de enfermos y/o a las que colonizan principalmente las manos del personal hospitalario) y por penetración a través de la mucosa intestinal (involucra a las especies que colonizan previamente el tracto gastrointestinal).

La frecuencia de la Candidiasis Invasiva (CI) ha aumentado dramáticamente en los últimos años. Estas infecciones están asociadas con una alta mortalidad, por lo tanto es vital un

diagnóstico temprano y específico y la decisión de tratar esta infección está basada en la información clínica y micológica.

Candidemia: consiste en el hallazgo del hongo en muestras de hemocultivo, sin cambios inmunológicos en el huésped y en ausencia de compromiso visceral demostrable, exceptuando la localización cutáneo-mucosa. Puede ser transitoria (hemocultivo positivo aislado) o persistente (hemocultivos positivos reiterados). En la mayoría de los casos la desaparición de la funguemia se obtiene retirando el catéter y si el paciente no presenta factores de inmunosupresión asociados, no es necesario indicar antimicóticos sistémicos. La candidemia en inmunosuprimidos, en particular neutropénicos, **siempre** debe considerarse como infección sistémica, potencialmente grave, el riesgo de muerte es elevado y los procedimientos de laboratorio para el diagnóstico son lentos, debiéndose indicar en todos los casos tratamiento específico. Es más frecuente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y en patologías o cirugías que involucran el TGI.

Conducta a seguir con pacientes con candidemia. (Por lo menos un hemocultivo positivo para *Candida*)

- a) Evaluación clínica rigurosa a fin de descartar compromiso visceral
- b) Retirar, en lo posible, el catéter endovenoso y cultivar el extremo.
- c) Controlar la evolución del paciente, ya que han aparecido candidiasis orgánicas semanas o meses después de episodios de candidemia aparentemente aislados.

Criterios para indicar tratamiento antimicótico:

- a) Síndrome febril persistente y/o hemocultivos positivos después de extraer el catéter
- b) Evidencia de compromiso orgánico.
- c) Neutropenia ≤ 500 PMN/mm³.

- **Candidiasis Profunda Localizada:** la infección invasora focal se produce en muchos casos por siembra hematógena. El compromiso visceral afecta a un único órgano citándose como los más frecuentes: pulmones, riñones, sistema nervioso, ojos, endocardio. En todos estos casos es necesario demostrar la presencia del hongo en los tejidos comprometidos, a través de estudios histopatológicos.
- **Candidiasis diseminada (CD):** infección con múltiple localización visceral, demostrable por biopsia o autopsia o localización visceral de un único órgano asociado con candidemia persistente. Está habitualmente acompañado por una respuesta inmunológica del huésped (si es inmunocompetente) y asociada a un factor predisponente.

-**CD Aguda:** presenta fiebre persistente que no responde a los antibióticos. Otros síntomas son: mialgias, disfunción renal y lesiones nodulares cutáneas. También

pueden aparecer endoftalmitis, meningitis, absceso cerebral, miositis, miocarditis, endocarditis, neumonía y más tardíamente, ostiomelitis y artritis séptica.

-CD Crónica: es casi exclusivamente observada en pacientes neutropénicos y probablemente siga a un proceso agudo. Se manifiesta frecuentemente luego de la recuperación de un trasplante de médula ósea cuando el paciente presenta fiebre persistente que no responde a los antibióticos. A pesar de que la condición ha sido llamada también candidiasis hepatoesplénica, se pueden encontrar lesiones con localización en riñones y pulmones (además de en hígado y bazo).

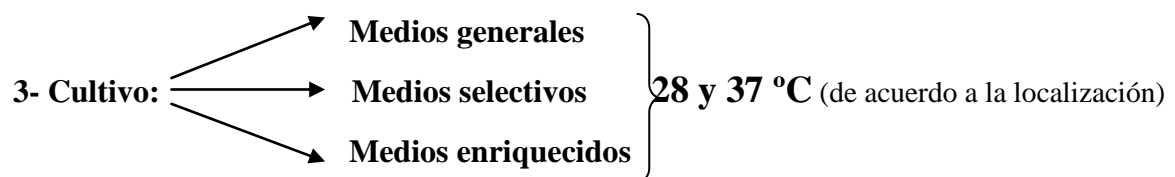
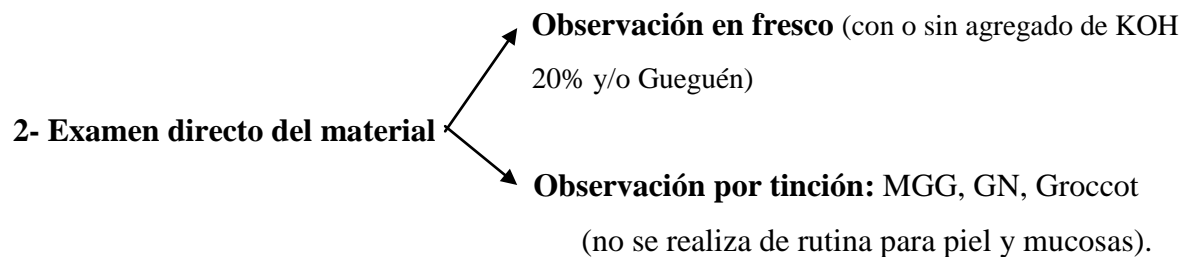
4-Enfermedad alérgica: Algunos pacientes presentan cuadros alérgicos por sensibilización a los antígenos de *Candida*. Esta reacción incluye eczemas, gastritis, enteritis u otras manifestaciones clínicas. Pueden verse lesiones vesiculosas en piel que se localizan en espacios interdigitales de manos y pies y otras localizaciones que por lo general son estériles. Estas lesiones normalmente desaparecen cuando la infección a *Candida* (cualquiera sea su localización, generalmente distante) se cura.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

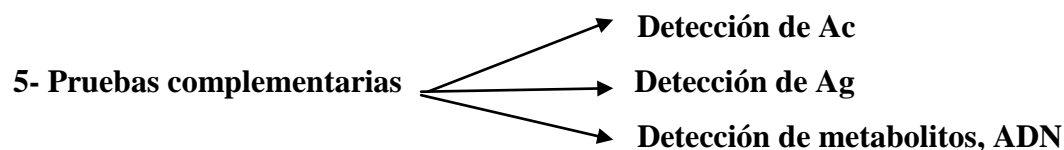
1- Muestras:

- Escamas de piel y faneras.
- Hisopado de mucosa: bucal, vaginal, surco balano-prepucial, etc.
- Materia fecal
- Hemocultivo, esputo, LBA, biopsia, LCR, punción hepática, etc.

(Tener en cuenta las recomendaciones previas, la toma de muestra y las condiciones de conservación de las mismas).



4- Identificación de género y especie



6- Interpretación e informe de los resultados

2-Examen directo

Examen microscópico en fresco: si se trata de material córneo (escamas de piel, raspado de uñas, pelos) se lo examina con una solución de KOH 20% en caliente (para disgregar y clarificar el material). Si se trata de material obtenido de mucosas, heces, etc., el material se examina directamente entre porta y cubreobjetos. También en ambos casos se puede utilizar colorante Gueguén. Si es esputo es conveniente observar el material con KOH 20%. Si se trata

de LCR, además se debe utilizar tinta china para poner en evidencia la cápsula de *Cryptococcus* spp. Si la muestra es positiva, se deberían observar elementos levaduriformes, de 3 a 5 μ de diámetro, con o sin pseudomicelio, y/o hifas verdaderas (FIG. 1 y 2).

Examen microscópico por coloración: esputos y secreciones pueden ser fijados y coloreados con May Grunwald Giemsa o Gram Nicolle. También se pueden observar elementos levaduriformes con o sin pseudomicelio o hifas verdaderas (FIG 3).



FIG 1: Levaduras y pseudomicelio en hisopado de mucosa bucal. Gueguén-1000x

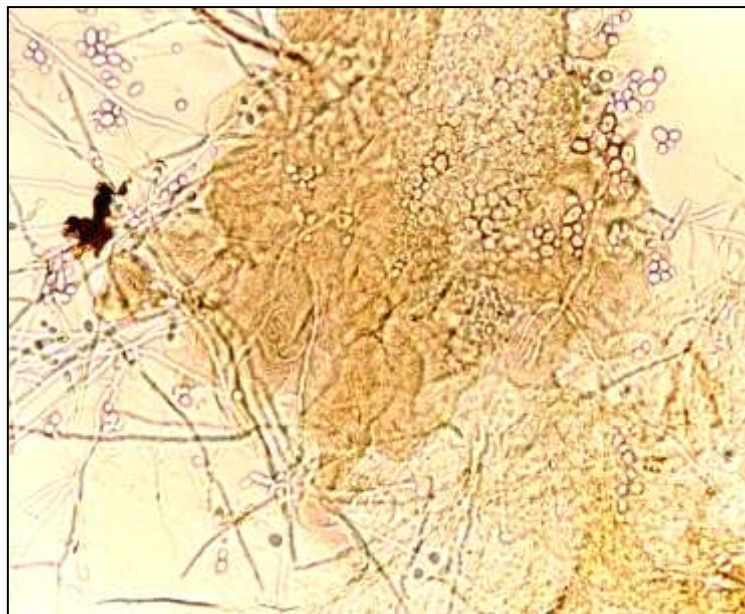
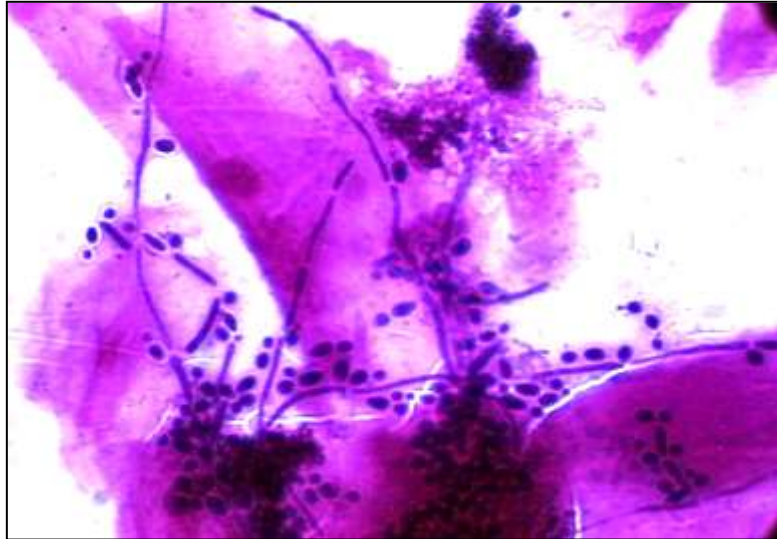


FIG 2: Levaduras y pseudomicelio. Hisopado de mucosa bucal. Fresco-400x



**FIG 3: Levaduras y pseudomicelios- Hisopado de mucosa bucal.
Coloración MGG-1000x**

3-Cultivos

Los hongos del género *Candida* crecen bien en los medios generales: Agar Sabouraud glucosa (ASG), Czapek, Agar papa dextrosa (APD). Es conveniente sembrar medios con antibióticos, como el cloranfenicol (ASG cloranfenicol) o cicloheximida (Mycosel) (tener en cuenta que *C. krusei*, *C. tropicalis* son sensibles a este ATB) para impedir el desarrollo de bacterias contaminantes. El medio “Lactrimel” se utiliza en materiales de piel para el aislamiento de dermatofitos. El medio Cerebro corazón sangre (CCS), está indicado para el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* a 37 °C.

- | | | |
|---|---|---|
| ● Escamas de piel | → | ASG, Lactrimel, Mycosel.
Incubar a 28 °C, 2 semanas |
| ● Hisopado de mucosa | → | ASG, ASG cloranfenicol. Incubar a
28 °C, 1 semana |
| ● Hemocultivos | → | ● En caldo
● Lisis-centrifugación
Sb, Sb cl, mycosel, CCS. Incubar a
28 °C y 37°C, 1 mes |
| ● Esputo, LBA, biopsia,
Liq. punción, etc. | → | ASG, ASG cl, mycosel, CCS. Incubar
a 28 °C y 37°C, 1 mes |

El desarrollo de las levaduras se torna visible a las 24-48 hs a 28 °C aunque no conviene eliminar los tubos sembrados antes de los 7 días para los materiales superficiales y de 1 mes para los profundos. Las colonias obtenidas son generalmente lisas, blandas, brillantes, de color blanco o ligeramente beige (FIG 4); con el tiempo pueden tornarse rugosas, plegadas o membranosas.



FIG 3: Levaduras y pseudomicelios- Hisopado de mucosa bucal. Coloración MGG-1000x

FIG 4: Colonias levaduriformes en ASG

El examen microscópico de estas colonias, permite observar microorganismos unicelulares esféricos u ovoides, de paredes delgadas, de 4 a 7 μ de diámetro, brotantes, con pseudomicelio escaso o ausente.

4- Identificación de género y especie

Previa a la identificación de género y especie de las levaduras, es necesaria la utilización de un medio cromogénico como el CHROMagar Candida™ (CHROMagar, Paris, France) para detectar la posible mezcla de levaduras en una misma muestra (FIG 5) y realizar una identificación presuntiva de *C. albicans* (color verde), *C. tropicalis* (color azul) y *C. krusei* (colonias rosas secas y rugosas) y colonias rosas húmedas (otras especies de *Candida*).

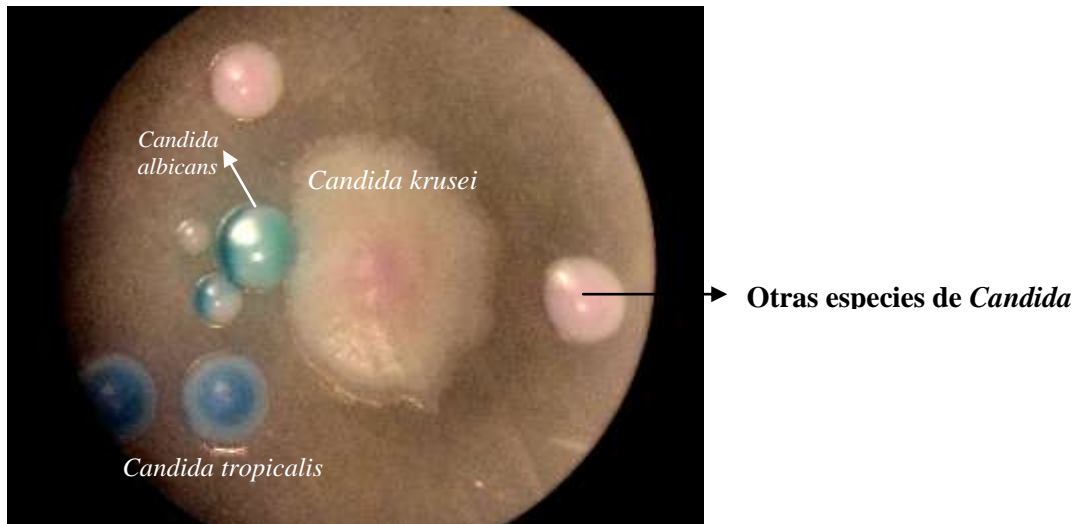


FIG 5: Placa de CHROMagar™ con mezcla de levaduras

Una vez aislada la levadura, se practican las siguientes pruebas, para confirmar *C. albicans* y distinguirla de otras especies:

- **Filamentización en suero:** permite observar la formación de tubos germinativos entre las 2 y ½ y 3 hs. a 37°C, si la levadura a identificar se trata de *C. albicans*. (FIG 6)
- **Siembra en Agar Harina de Maíz + Tween 80:** si la especie en estudio es *C. albicans*, se observa, además de blastoconidios (levaduras brotadas) y pseudomicelio, la formación de clamidoconidios terminales a las 48 hs. de incubación. (FIG 7). La ausencia de clamidoconidios indica que la especie no es *Candida albicans*. En éstos casos se pueden observar levaduras y pseudomicelio (FIG 8) o solo levaduras (FIG 9) y se debe informar como levadura **no *Candida albicans*** (y no como *Candida* spp.).



FIG 6. *C. albicans*. Formación de tubos germinativos-Gueguén 1000x

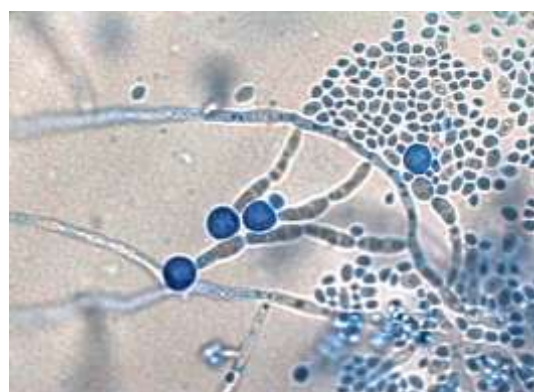


FIG 7: *C. albicans*. Formación de Clamidoconidios en AHM-Gueguén 1000x



FIG 8: Levaduras y pseudomicelio de *C. parapsilosis* en AHM-Gueguén 400x

FIG 9: Levaduras de *C. glabrata* en AHM-Gueguén 400x

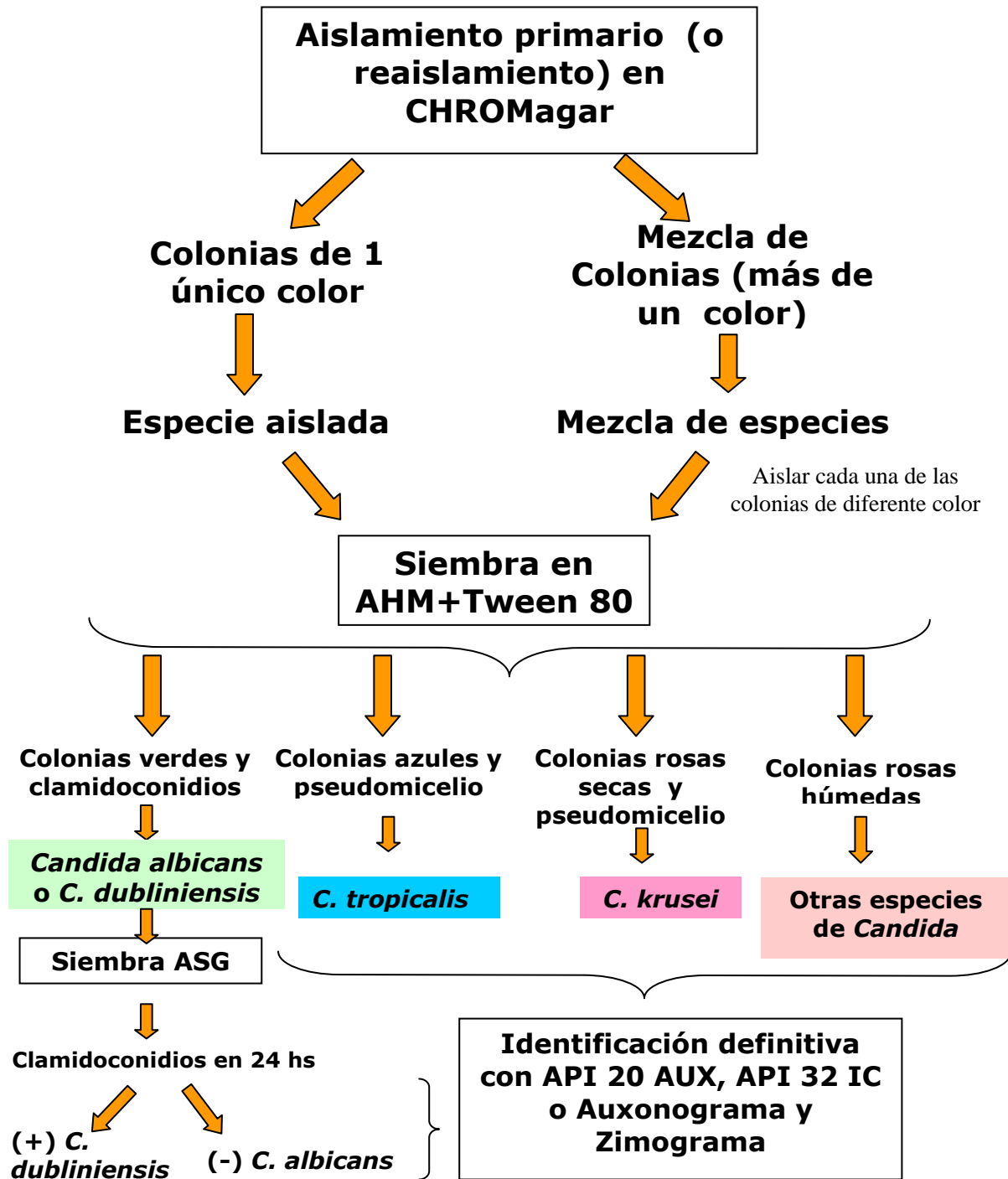
Es importante señalar que desde 1995 ha sido descrita una nueva especie de *Candida*, *Candida dubliniensis*, que al igual que *C. albicans*, forma tubos germinativos en suero y clamidoconidios en las condiciones antes mencionadas para *C. albicans*, pero su frecuencia de aparición en los diferentes materiales clínicos es mucho menor que *C. albicans* y su aislamiento han sido descritos principalmente de candidiasis orofaríngeas en pacientes HIV(+). Algunas de las características metabólicas y morfológicas que presentan estas dos especies tienen utilidad en la diferenciación de las mismas en el laboratorio:

- *C. dubliniensis*, a diferencia de *C. albicans*, no puede metabolizar D-xilosa ni α -metil-D-glucósido.
- *C. dubliniensis*, produce clamidoconidias en Agar semilla de girasol a las 24 hs. *C. albicans* no forma clamidoconidias (o lo hace en forma muy aislada y/o en más de 24 hs) en este medio de cultivo.
- *C. dubliniensis*, a diferencia de *C. albicans*, no crece a 45 °C.
- Ambas especies poseen diferentes códigos de asimilación con el sistema API 20 C AUX e ID 32 C (Biomérieux, France).

La identificación de las levaduras no *C. albicans* se basa en sus características fisiológicas, como fermentación (zimograma) y utilización de carbohidratos y sustancias nitrogenadas (auxonograma). En la actualidad hay equipos comerciales para la identificación rápida (48-72 hs) de cepas de levaduras como **API 20 C AUX e ID 32 C (Biomérieux, France)**.

En el siguiente diagrama se muestra una marcha para la identificación de las especies de *Candida*:

Marcha para la identificación de especies de *Candida*



Importancia clínica de las especies de *Candida*:

- *Candida albicans*:

Es el principal agente productor de candidiasis de la mucosa del TGI y vaginal y es el agente más aislado en candidemias en la Argentina (40,75 %) (Rodero y col, 2005) y en el mundo, aunque este porcentaje va disminuyendo a expensas del aumento de otras especies consideradas reemergentes (principalmente *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*); está considerada como causante de infecciones de origen endógeno. Su aislamiento ha sido asociado mayormente a pacientes con tumores sólidos, sin neutropenia y que no han sido sometidos a profilaxis con FCZ.

- *Candida parapsilosis*:

Es el 2º agente más aislado en candidemias en la Argentina (28,67%), detrás de *C. albicans* (40,75%) (Rodero y col, 2005). Está relacionada al manejo inadecuado de los catéteres, contaminación de material quirúrgico o transmisión horizontal a partir de infecciones del personal en UCI.

- *C. tropicalis*:

Es el 3º agente en frecuencia de aislamiento (15,84%), tiene gran capacidad invasiva, el 50-60% de los pacientes colonizados desarrollan CD.

- *C. glabrata*:

Es junto con *C. krusei* constituyen las especies menos susceptibles al FCZ. Presentó una baja frecuencia de aislamiento (2,64%) en nuestro país. Es el 2º agente más frecuente en los EEUU. Está asociada al 75% de las candidemias de los pacientes en tratamiento con FCZ.

- *C. krusei*:

Esta especie es intrínsecamente resistente al FCZ y se ve un aumento en la frecuencia de esta especie en pacientes tratados preventivamente con este ATF.

- *C. famata*:

Surge como una especie emergente de importancia en nuestro país, donde es más frecuente que *C. krusei* y *C. guillermondii*.

- *C. dubliniensis*:

La mayoría de los aislamientos se obtuvieron de muestras orofaríngeas de pacientes VIH positivos. Esta nueva especie también ha sido aislada de muestras de pacientes VIH (-). En nuestro país no se han publicado casos de fungemias, pero si se ha reportado *C. dubliniensis* en otras localizaciones

Interpretación de los resultados.

➤ **Para definir un diagnóstico es necesario que exista correlación entre:**

- Examen directo (es muy importante)
- Cultivos (es importante si el material es de un órgano estéril)
- Cuadro clínico.

➤ **Cuando se aíslan levaduras de una muestra clínica es necesario determinar:**

- Si es un contaminante
- Si está colonizando
- Si está causando infección

➤ **Para ello se adoptan distintos criterios dependiendo de:**

- Hongo involucrado.
- Tipo de muestra.
- Características del paciente.
-

Criterios a seguir para el diagnóstico de Candidiasis:

Candidiasis cutánea, Candidiasis vaginal, Candidiasis orofaríngea, Candidiasis esofágica, Candidiasis mucocutánea crónica: **examen directo positivo (levaduras y/o pseudomicelio) y cultivo positivo para levaduras, con una lesión y signos clínicos compatibles.**

Candidemia (paciente neutropénico): **hemocultivo positivo (con retrocultivo negativo).**

Candidiasis profunda localizada o Candidiasis sistémica (paciente neutropénico): **biopsia con examen directo y/o cultivo positivo; orina por punción suprapúbica positiva.** (No se considera como criterio diagnóstico de Candidiasis sistémica un examen directo positivo y/o cultivo positivo para levaduras de catéter, retrocultivo, orina por sonda o chorro medio, heces, BAL u otras muestras provenientes de sitios no estériles).

Pruebas Complementarias

El diagnóstico temprano de las Candidiasis Invasiva (CI) resulta extremadamente difícil debido a que los signos y síntomas de esta infección no son específicos y las técnicas de diagnóstico microbiológico tradicionales, como los hemocultivos, son frecuentemente negativos o se positivizan muy tardíamente. Esto lleva a un retraso en el diagnóstico de la CI con la inevitable demora en el comienzo del tratamiento antifúngico apropiado. Además, debido a las condiciones subyacentes en los pacientes en condiciones críticas, no está permitido usar técnicas de diagnóstico invasivas para estudios histopatológicos. Estos hechos han estimulado el desarrollo de nuevas pruebas rápidas de diagnóstico, no basadas en el

cultivo, como técnicas de detección de anticuerpos, de antígenos, de metabolitos fúngicos y de ácidos nucleicos.

- 1. Detección de Ac:** se cuestiona su utilización en el diagnóstico de la CI debido a que presenta 2 limitaciones importantes: a) la detección de títulos altos de Ac en pacientes que están solamente colonizados por *Candida* y b) la respuesta de Ac puede estar retrasada, reducida o no existir en pacientes inmunocomprometidos.

Técnicas utilizadas: ID, CIEF, APL, ELISA.

Ag utilizados: homogenado crudo, Ag de manana (Ag pared). La utilización de Ag citoplasmáticos, Ag inmunodominantes (48-kD o enolasa) y Ag de la fase micelial de *Candida* (*Candida albicans* IFA Ig) aumentan la especificidad en el diagnóstico serológico de la CI (la fase micelial facilita la penetración del hongo y la detección de Ac contra esta fase sería un marcador de la invasión tisular por *Candida*).

Conducta a seguir: solicitar muestras seriadas; considerar otros datos clínicos y de laboratorio.

Utilidad: diagnóstico y seguimiento de CI (si se utilizan Ag citoplasmático, enolasa o Ag anti-micelio).

- 2. Detección de Ag:** el Ag más utilizado es el Ag de manano, que es un polisacárido de la pared celular de la mayoría de las especies de *Candida*. Permite un diagnóstico específico en pacientes comprometidos inmunológicamente, pero de baja sensibilidad, debido a la corta duración de la mananemia. No existe aún una técnica aceptada universalmente. Existen disponibles en el mercado varios equipos comerciales

Ag detectados: principalmente Ag de manana y Ag inmunodominante de 48 kDa (enolasa).

Técnicas utilizadas: APL, ELISA, Inmunobloting.

Ac utilizados: mono o policlonales.

PRUEBA	TÉCNICA	Ag detectado	Ac Utilizado
PLATELIA Candida Ag	ELISA	Ag Manano	Policlonal (↑ E; ↓S)
CAND-TEC	APL	Ag termolábil	Policlonal (↑ E; ↓S)
PASTOREX Candida	APL	Ag Manano	Monoclonal (↑ E; ↓S)
No comercializado	Inmunobloting	Enolasa	Policlonal (↑ E; ↓S)

Utilidad y conducta a seguir: dado que la antigenemia en los pacientes con CI es transitoria, se aconseja realizar pruebas seriadas y además utilizar más de una técnica que detecten diferentes Ag o combinar con otras pruebas (detección de Ac, DNA u otros metabolitos fúngicos), para aumentar la sensibilidad diagnóstica.

3. Detección metabolitos fúngicos (componentes no antigénicos): en los últimos años se han realizado importantes avances en la detección de marcadores séricos de la CI diferentes de los Ag y Ac. Entre ellos debemos destacar el D-arabinitol y el (1-3)- β -D-glucano (FungiTec G y Fungitell).

El D-arabinitol es un metabolito producido por *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. kefyr*. Puede detectarse utilizando cromatografía gas-líquido en el suero y orina de pacientes con CI, aunque son técnicas complejas para un laboratorio de rutina.

El (1-3)- β -D-glucano es un componente importante de la pared celular que se libera durante la infección y puede detectarse en el plasma. No es específico para la CI (es un metabolito panfúngico) por lo que debe combinarse la detección de (1-3)- β -D-glucano con otras técnicas, como por ej. la detección de Ac anti micelio para el diagnóstico de la CI. El organismo humano carece de glucanasas, por lo tanto la eliminación de este metabolito es lenta. La evaluación de la técnica ha mostrado una S mayor de 78% y una E mayor del 87,5%.

4. Detección de ADN:

Los métodos basados en la PCR, especialmente los que tienen como diana las secuencias de los genes ribosomales y sus espaciadores internos, son las técnicas más ampliamente utilizadas para el diagnóstico de la CI. Tienen una mayor sensibilidad que el cultivo y una especificidad comparable a éste. El mayor problema es que por el momento ninguna prueba ha sido ampliamente evaluada como para que sea utilizada universalmente. La estandarización de los métodos de extracción y de detección del ADN, permitirá introducir estos métodos al laboratorio micológico de rutina.

La combinación de los métodos tradicionales (cultivos y estudios histopatológicos) con uno o más de los nuevos métodos descritos permitirá obtener la máxima información para el diagnóstico temprano y específico de la CI.

Bibliografía

- del Palacio A., Villar J. y Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(1):2-7.
- Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds FC. (1996). *Principles and practice of Clinical Mycology.* John Wiley & Sons Ed., Chichester, England.
- Kurtzman C.P., Fell J.W. (1998). *The Yeasts, a taxonomic study.* Fourth edition. Elsevier Science B.V., Amsterdam.
- Kwong-Chung K.J., Bennet M.D. (1992). *Medical Mycology.* Lea & Febiger. Philadelphia - London.
- Pappas P y col. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48:503-35.
- Pontón J. El diagnóstico Microbiológico independiente del cultivo en la Candidiasis Invasora. Importancia de los marcadores fúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 20-25.
- Pontón J y Del Palacio A. Diagnóstico precoz de las micosis por hongos levaduriformes. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 181-186.
- Rippon J.W. (1990). *Micología Médica. Hongos y Actinomicetos patógenos.* Tercera edición. Interamericana Mc Graw-Hill., México.
- Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:465-484.