



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CLIOQUINOL TÓPICO CONTRA  
FLUCONAZOL VÍA ORAL PARA EL MANEJO DEL INTERTRIGO  
CANDIDIÁSICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Ruth Aidée Quiroz Mejía

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete

ASESORES DE TESIS

Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Antonio Villa Romero

México, D.F. Octubre del 2004





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**

Director de Enseñanza

**Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete**

Tutor Principal de la Tesis

Profesor Titular del Curso

**Dr. José Sifuentes Osornio**

Cotutor de la Tesis

## **TUTORES**

1. Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete Departamento de Dermatología del INCMNZ.  
TUTORA PRINCIPAL
2. Dr. José Sifuentes Osornio Departamento de Infectología del INCMNSZ.  
CO-TUTOR
3. Dr. Antonio Villa Romero Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNAM.  
ASESOR DE ESTADÍSTICA
4. QFB Andrea Rangel Cordero Departamento de Microbiología del INCMSZ.  
ASESORA DE MICROBIOLOGÍA

## ÍNDICE

---

Índice.....	4
Antecedentes.....	5
Definición del problema y justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	18
Material y Métodos.....	19
Resultados.....	26
Discusión.....	33
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38

## ANTECEDENTES

---

### ***Candidiasis cutánea: Intertrigo y su tratamiento con clioquinol o fluconazol***

El intertrigo es una dermatosis que característicamente afecta a los pliegues de la piel. Su etiología puede o no ser infecciosa, en este último caso los agentes causales son bacterias u hongos. Este estudio se enfoca al intertrigo causado por levaduras del género *Cándida*.

En los adultos la forma intertriginosa es la presentación clínica más común de la candidiasis cutánea primaria, ya que por tratarse de zonas húmedas, esta levadura coloniza los pliegues de la piel (axilas, región inframamaria, interglútea e interdigital) y bajo ciertas condiciones como aumento de la humedad, maceración y oclusión puede causar enfermedad en la piel.<sup>1</sup>

En el grupo pediátrico la forma intertriginosa es la segunda presentación más común de candidiasis cutánea, sobre todo en los neonatos y lactantes, pues en ellos es más común encontrar infecciones por *Cándida* sp. en la piel del área perianal o de glúteos como complicación de la dermatitis del pañal.<sup>2</sup>

Imágen 1. Dermatitis del pañal sobreinfectada por *Cándida*: En área perigenital, pliegue interglúteo y muslos se observan placas conformadas por eritema, erosiones, escama y pápulas satélite.



### **Etiología**

*Candida* sp. es una levadura redonda u ovalada, que forma pseudomicelios y se reproduce por blastoconidios. Existen aproximadamente 200 especies en la naturaleza, sin embargo se han identificado sólo 15 especies como patógenos oportunistas en humanos.

Estas levaduras saprófitas en el ser humano, han sido aisladas como colonizantes de orofaringe, tracto gastrointestinal, mucosa vaginal y piel, en individuos sanos.<sup>1,3</sup>

En 1976, Ray y colaboradores demostraron en modelos animales que únicamente *C. albicans* y *C. stellatoidea* son capaces de invadir el estrato córneo y causar inflamación, no observaron estas propiedades en otras especies de *Candida*, incluso induciendo humedad mediante oclusión.<sup>4</sup>

A pesar de que *C. albicans* es la levadura que más frecuentemente causa enfermedad en la piel, se han reportado otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* como agentes etiológicos de intertrigo en pacientes ambulatorios en estudios epidemiológicos sobre micosis cutáneas en Japón, Venezuela y Jordania. También se han encontrado como colonizantes de los pliegues de pacientes con dermatitis atópica y psoriasis.<sup>5, 6, 7, 8, 9</sup>

### **Cuadro clínico**

El intertrigo candidiásico es una dermatosis bilateral y simétrica, caracterizada por placas policíclicas, bien delimitada, constituida por pápulas y/o pústulas sobre una base eritematosa, con pústulas en la periferia, a este fenómeno se le conoce como pustulosis satélite.<sup>1</sup>



Imágen 2. Intertrigo candidiósico: En pliegue submamario se observa una placa conformada por eritema, maceración central, pápulas, pústulas y con lesiones satélite.



### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo relacionados con intertrigo candidiásico son:

**Factores locales** como aumento de la humedad y temperatura, así como la oclusión de la piel en un área específica como sucede en la dermatitis del pañal sobreinfectada por cándida, que en adultos suele estar asociada a incontinencia fecal o urinaria.<sup>11</sup>

**Diabetes:** En un estudio donde se incluyeron pacientes que viven con diabetes y obesos se observó que a mayor índice corporal aumenta el pH en la piel facilitando la proliferación de *Candida* como colonizante y como consecuencia del descontrol metabólico crónico con concentraciones elevadas de glucosa en los tejidos, así las levaduras que colonizan los pliegues pueden adherirse con mayor facilidad al estrato córneo e iniciar su invasión dado que aparecen ciertos defectos de la inmunidad innata como la disminución de la actividad fagocítica.<sup>12, 13, 14</sup>

**Obesidad:** Los pliegues más grandes y la mayor sudoración en estos pacientes condicionan aumento de la humedad y en ocasiones maceración en los pliegues axilares, abdominales y genitocrurales.<sup>15</sup>

**Edad avanzada:** En un estudio epidemiológico sobre micosis superficiales en Japón se encontró que el 1% de los pacientes de la consulta externa en un centro dermatológico presentaban intertrigo por *Candida*, el grupo de ancianos fue el más afectado. En otro estudio epidemiológico en Francia, acerca de la dermatitis del pañal en pacientes mayores de 70 años, se encontró *Candida* en el 64% con involucro de los pliegues inguinales.<sup>16, 17</sup>

**Desnutrición:** Se cree que la disminución de los niveles de hierro o zinc aunados a las alteraciones en la inmunidad humoral y celular que acompañan a la desnutrición propician las infecciones por levaduras.<sup>13</sup>

**Pacientes hospitalizados:** En este grupo se ha descrito la candidiasis por decúbito en la que se observan placas con eritema, pápulas y pústulas con lesiones satélites, localizadas a zonas bajo oclusión como la espalda en pacientes postrados. Estas

lesiones aparecen tardíamente durante la hospitalización (mediana 34 días) y se relacionan con inmovilidad y el uso de antibióticos, esteroides e inmunosupresores.<sup>18</sup>

### **Relación del intertrigo con formas diseminadas de *Cándida***

Los pacientes que desarrollan formas diseminadas de *Cándida* tienen en común la disfunción de la inmunidad, el aumento en el grado de colonización y la ruptura de barreras mucosas y en piel.<sup>19,20</sup> La fisiopatología del intertrigo por *Cándida* implica la disfunción de la barrera cutánea con la consiguiente penetración de la levadura hacia el estrato córneo, sin embargo se desconoce si el desarrollo de las infecciones cutáneas primarias por *Cándida*, específicamente el intertrigo, puede relacionarse con formas diseminadas de la enfermedad o bien corresponder solo a un marcador de colonización.

Por la dificultad para su diagnóstico, ante el bajo porcentaje de aislamiento de la levadura en los cultivos, se emplean estrategias indirectas para su detección como la determinación del índice de colonización por *Cándida* en faringe, heridas y piel perianal.<sup>21, 22</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial incluye al intertrigo estreptocócico, psoriasis invertida, eritrasma y dermatofitosis. (Imágenes 3, 4 y 5)

Imagen 3. Diagnóstico diferencial: Tiña crural, en ingle se observa una placa eritematoescamosa con borde activo.



Imagen 4. Diagnóstico diferencial: Eritrasma, en ingle (bilateral) se observa una placa eritematosa con áreas de hiperpigmentación y escama, se muestra la fluorescencia característica con luz de Wood.

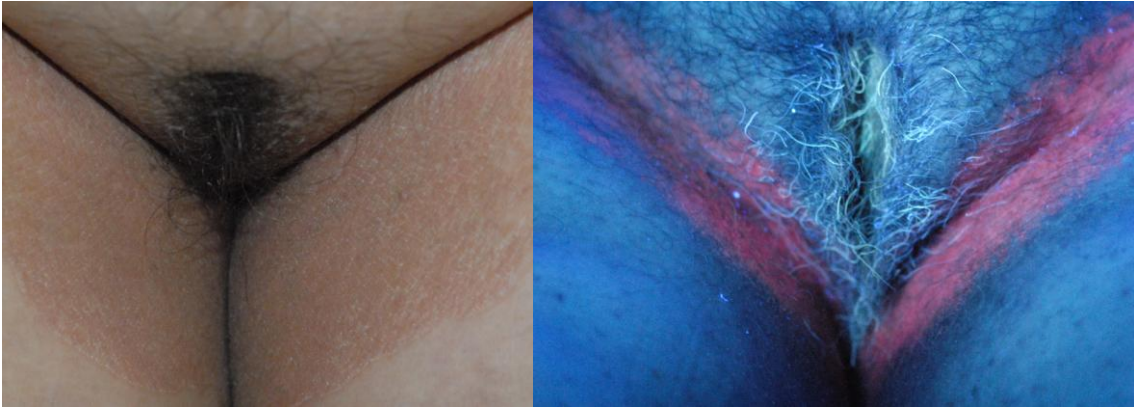


Imagen 5. Diagnóstico diferencial: Psoriasis invertida, se observa una placa con eritema, escama adherente y algunas erosiones.



## **Diagnóstico**

El diagnóstico del intertrigo candidiásico es clínico, sin embargo puede apoyarse en el estudio microscópico directo con KOH al 10 ó 20% o bien mediante el aislamiento de la levadura en cultivo, no hay estudios en la literatura que determinen la sensibilidad y especificidad de estos métodos diagnósticos.<sup>1</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento recomendado para las infecciones cutáneas primarias por *Candida* sp. comprende dos rubros igualmente importantes:

- a. El mantenimiento del área de la piel afectada sin humedad
- b. La aplicación de antifúngicos tópicos: Pueden emplearse una extensa variedad de antimicóticos como los imidazoles (clotrimazol, miconazol, econazol, tioconazol, sulconazol, ketoconazol o bifonazol), alilaminas como la terbinafina o antifúngicos de nueva generación como amorolfina o ciclopiroxolamina.

Como recomendación de experto, en caso de dermatosis extensas o de resistencia a tratamiento tópico se pueden administrar por vía sistémica imidazoles.<sup>23, 24, 25</sup>

En México el tratamiento para intertrigo candidiásico se hace con antimicóticos tópicos como clioquinol o imidazoles en talco o en crema. El clioquinol es una hidroxiquinoleina que inhibe ciertas enzimas relacionadas a la replicación del DNA y por lo tanto tiene actividad bacteriostática y fungistática corroborada contra *C. albicans*.

El fluconazol es un antifúngico de la familia de los imidazoles, actúa inhibiendo a la enzima 14 $\alpha$  desmetilasa en la vía del citocromo P450 fúngico, esta enzima es necesaria para la síntesis de ergosterol, un esteroide necesario en la integridad de la pared celular de los hongos. Su actividad es fungistática, aunque puede ser fungicida dependiendo de la dosis administrada.

En algunos pacientes con intertrigo candidiásico diseminado a varios pliegues o en pacientes con comorbilidades graves se administra arbitrariamente dosis única de fluconazol (150 mg), con base en la experiencia adquirida en el tratamiento de casos de candidiasis vaginal con monodosis de fluconazol.

No existen estudios que establezcan el porcentaje de fallas terapéuticas, sin embargo en una cohorte de pacientes en un hospital geriátrico con dermatitis del pañal y cándida, el 33% de ellos mejoraron después de un mes de tratamiento con bifonazol en crema y el 54% tuvieron que ser tratados con fluconazol 100 mg al día durante un mes para observar la remisión de la enfermedad, probablemente por la dificultad para la administración del tratamiento tópico en este grupo de pacientes.<sup>17</sup>

Las fallas al tratamiento podrían también estar ocasionadas por la aparición de cepas resistentes de *C. albicans* en pacientes que han recibido profilaxis con imidazoles por su enfermedad de base o bien por la resistencia intrínseca que muestran algunas especies de candida no *albicans* contra fluconazol o itraconazol, aunque la frecuencia de colonización por estas especies en piel es baja, son aisladas con frecuencia en otras formas de candidiasis como la vulvovaginal.<sup>26</sup> Sin embargo, no existen estudios en los que se describan los perfiles de resistencia de cándida en piel.



## ***DEFINICIÓN DEL PROBLEMA***

---

El tratamiento para intertrigo candidiásico requiere de estandarización, dado que nuestra conducta terapéutica se fundamente en recomendaciones de expertos, ya que no existen estudios controlados que comparen la eficacia y el costo-beneficio del tratamiento antifúngico tópico con el tratamiento sistémico.

### ***Justificación***

No existe un estándar de tratamiento basado en evidencia científica para el intertrigo candidiósico, por lo que el tratamiento tópico y sistémico se indican de manera arbitraria. Tomando en cuenta que la administración sistémica de antifúngicos eleva el costo del tratamiento e incrementa el riesgo de selección de cepas resistentes, esta forma de tratamiento debería evitarse si no es estrictamente necesaria.

No existen estudios que determinen las especies de *Candida* que causan intertrigo y no se ha establecido si existe una relación entre la aparición de esta dermatosis y el desarrollo de infecciones por *Candida* en otros órganos distintos a la piel, por lo que este estudio explorará también estos aspectos.

## ***HIPÓTESIS***

---

### ***Principal***

En los pacientes hospitalizados que desarrollan intertrigo por *Candida* sp. el tratamiento tópico con clioquinol aunado a medidas para evitar humedad excesiva es igualmente efectivo que el tratamiento sistémico con fluconazol en monodosis.

## **OBJETIVO**

---

Demostrar equivalencia entre el tratamiento sistémico con fluconazol vía oral en monodosis de 150 mg con el tratamiento tópico con clioquinol en talco al 3% para el intertrigo por *Candida* en pacientes hospitalizados.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

---

### ***Diseño del estudio***

Ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.

Se captaron a todos los pacientes con diagnóstico clínico de intertrigo por *Cándida*, aquellos que cumplían con criterios de inclusión para el ensayo clínico se ingresaron en el estudio y se tomó muestra de escama de la región afectada para examen directo y cultivo.

La intervención consistió en administrar a todos los pacientes un comprimido vía oral y la aplicación tópica de talco en el área afectada durante 15 días, por medio de paquetes de medicamentos con:

- Fluconazol comprimido 150 mg (dosis única) + Talco sin sustancia activa (15 días)
- Comprimido sin antifúngico (dosis única) + Talco con clioquinol (15 días)

El seguimiento del paciente se llevó a cabo durante todo el periodo de hospitalización, se registrarán todos los cultivos positivos para *Cándida sp* obtenidos de cualquier muestra biológica, así como la administración de tratamiento con antifúngicos para candidosis en cualquier otro sitio del cuerpo.

***Tamaño de muestra:***

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico clínico de Intertrigo candidiásico hospitalizados en el Instituto de Mayo de 2009 a Mayo de 2010.

Para alcanzar un poder estadístico superior al 80% y disminuir la probabilidad del azar por debajo del 5%, de acuerdo a la fórmula para demostrar equivalencia de tratamientos<sup>27</sup>, considerando de manera arbitraria que se espera eficacia de 95% para tratamiento tópico y 80% para tratamiento sistémico con monodosis, el tamaño de muestra se calculó en:  $n = 18$  pacientes por grupo.

***Mecanismo de asignación del tratamiento:***

Asignación de sujetos a los grupos previamente descritos, de manera aleatoria, se empleó el software EPIDAT.

***Seguimiento:***

Se realizó diario hasta la resolución de la dermatosis (tiempo estimado de 15 días)

### ***Criterios de inclusión***

Todos los pacientes hospitalizados en el INNSZ en quienes se solicitó interconsulta al servicio de Dermatología y se realizó el diagnóstico clínico de intertrigo candidiásico.

Pacientes sin tratamiento antifúngico tópico u oral al momento de su valoración

Pacientes sin contraindicación a juicio del médico tratante para recibir fluconazol vía oral en monodosis de 150 mg.

En los pacientes que por su estado de alerta no podían decidir voluntariamente su participación en el protocolo, se solicitó autorización al familiar responsable.

### ***Criterios de exclusión***

Pacientes ambulatorios.

Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### ***Criterios de eliminación***

Pacientes que por voluntad propia decidieron abandonar el estudio

Pacientes a los que se les administró cualquier antifúngico a partir de su inclusión en el estudio y durante el seguimiento de la dermatosis.

Pacientes que desarrollaron en cultivo cualquier agente diferente a *Cándida sp.*

## ***Variables***

Las variables a medir en este estudio, se registraron en hojas de captura de datos.

**Variable dependiente:** Presencia de intertrigo candidiósico, que se define como eritema, pápulas, y/o pústulas en pliegues.

### **Variables independientes:**

- Sociodemográficos: Edad, sexo.
- Ambientales: Mes del año.
- Clínicas: Funcionalidad (Inmóvil/ Móvil dependiente / Móvil), índice de masa corporal, comorbilidades, motivo de ingreso a hospitalización, accesos vasculares, sonda urinaria, estancia intrahospitalaria. Infección o colonización por *Candida* en otros sitios.
- Asociadas a tratamiento: Uso de antibióticos de amplio espectro, Uso de esteroides y otros inmunosupresores, Quimioterapia, Profilaxis o tratamiento previo con fluconazol u otros antifúngicos.
- Factores locales: Tipo de baño, incontinencia fecal o urinaria. Uso de pañal. Uso de tratamientos tópicos previos.

- De la dermatosis: Evolución, manifestaciones (eritema, pápulas, pústulas, erosión, maceración), área afectada (expresada en cuadrantes en el pliegue afectado), tiempo para resolución (sólo para pacientes incluidos en ensayo clínico).
- Laboratorios específicos: Examen directo con KOH: Se consideró positivo cuando se observaron levaduras o pseudohifas.
- Cultivos de escama tomada del sitio de la dermatosis: Desarrollo de *Cándida* y determinación de la especie.
- Colonización o infección por *cándida* en otras localizaciones extra cutáneas:  
Vigilancia de cultivos para hongos obtenidos de otras muestras biológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Las variables fueron capturadas al ingresar el paciente al estudio y en el caso de aquellos pacientes incluidos en el ensayo clínico, se les dio seguimiento diario hasta la resolución de la enfermedad, registrando cambios en variables independientes.

**Criterio de éxito:** Resolución clínica de la dermatosis



### ***Toma y manejo de muestras***

A todos los pacientes de la cohorte se les realizó examen directo de escama y cultivo:

Al captar al paciente se realizó toma de muestra de la placa intertriginosa, mediante la extracción manual de la capa córnea que se encontraba afectada. Las escamas obtenidas se almacenaron en una caja de petri estéril.

La mitad de la muestra se preparó para su observación directa con KOH 10%. Los exámenes directos se consideraron positivos cuando se observaban levaduras y pseudohifas.

El resto de la muestra obtenida se cultivó en medio de Saburaoud y se incubó a 30°C, el cultivo se consideró negativo hasta 7 días posteriores a su incubación.

En caso de tener crecimiento se procedió a la identificación de la especie de *Cándida*, por medio de prueba de “Tubo Germinal” y pruebas bioquímicas en el sistema VITEK 1 (bioMérieux Clinical Diagnostics).

### ***Sospecha de candidiasis diseminada:***

Se registró el desarrollo de *Cándida* sp. en todos los cultivos de cualquier muestra biológica de los pacientes incluidos en el estudio. Dichos cultivos fueron solicitados de acuerdo al criterio del médico tratante.

### ***Análisis estadístico***

Para identificar asociación entre proporciones o entre promedios con respecto a la variable dependiente con las variables independientes, se utilizó prueba  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher (según la distribución de los datos) y prueba no paramétrica de Mann-Whitney respectivamente.

Para construir un análisis multivariado se incluyeron las variables significativas, de manera individual, en modelos de regresión logística multivariada para probar su asociación independiente con la variable de interés. El análisis multivariado se ajustó para otras variables potencialmente confusoras, se empleó la razón de posibilidades (Odds ratio, OR) como medida de asociación, con los respectivos Intervalos de confianza a 95% (IC95%). El valor con significado estadístico fue  $P < 0.005$ . Se analizó el tiempo de curación con una curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 14.0 para Windows.

## ***RESULTADOS***

---

Durante un año se incluyeron 51 pacientes con intertrigo, 39 de ellos cumplieron criterios de inclusión para el estudio de intervención terapéutica. Dos pacientes fueron excluidos: Uno de ellos por haber desarrollado *Trichopyton mentagrophytes* en cultivo y otro por haber recibido tratamiento con fluconazol durante el periodo de estudio.

Finalmente se analizaron 37 pacientes, 27 (72.9%) mujeres y 10 (26.1%) hombres. La mediana de edad fue de 60 años (rango 18 a 90), 20 pacientes estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos y 17 en otras áreas de hospitalización. Las comorbilidades más frecuentes fueron: Diabetes (26%), enfermedades autoinmunes como lupus y dermatomiositis (13%), artritis reumatoide (5%), obesidad mórbida (10.5%), tumores sólidos o neoplasias hematológicas (10.5%) y enfermedad vascular cerebral (7.9%). 35 pacientes (89.7%) estaban hospitalizados por causas infecciosas, las más frecuentes: Neumonía (39%), sepsis abdominal (27%), choque séptico (18%), gastroenteritis infecciosa(9%) e infección de vías urinarias (6%) 94.5% de los pacientes recibían antibióticos de amplio espectro como tratamiento de alguna infección y 2 de ellos de forma profiláctica por la realización de procedimientos invasivos. 56.7% de los pacientes recibían algún inmunosupresor como prednisona, azatioprina o metotrexate.

En cuanto a los factores locales que promueven humedad el 81.6% de los pacientes tenían algún grado de inmovilidad y recibían baño diario en su cama, 37.8% de los pacientes

tenían diarrea con incontinencia fecal, 23.7% de los pacientes incontinencia urinaria y el 81.6% de los pacientes usaban pañal, con un tiempo de cambio promedio de 60 minutos (rango 15 minutos a 8 horas). La mediana de la estancia intrahospitalaria al inicio del intertrigo fue de 9 días con un rango de 1 a 39 días.

En cuanto a la presentación clínica la localización más frecuente de la dermatosis fue en ingle (67.5%), seguido por ingle y pliegue interglúteo (18.9%), submamario (8%), axilas (2.2%) e infraabdominal (2.2%). En todos los pacientes se observaron eritema, pápulas y pústulas, en 54% de los pacientes se observó maceración y en un paciente fisuras en el pliegue afectado. 43% de los pacientes tuvieron síntomas, siendo los más frecuentes prurito 56% y ardor 44%.

El examen directo con KOH en escama del sitio afectado fue positivo en el 94.5% de los pacientes y los cultivos desarrollaron levaduras en el 91% de los casos. El aislamiento más frecuente fue *C. albicans* en 30 muestras (88.2%), 4 (11.8%) desarrollaron especies de *Candida* identificadas como: *C. glabrata* (2) y *C. tropicales* (2).

De los 37 pacientes incluidos en el estudio 18 correspondieron al grupo de tratamiento con fluconazol vía oral y 19 al grupo de tratamiento con clioquinol tópico. Para las características basales de la población no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características basales de la población incluida.**

	<b>Fluconazol</b> <b>n = 18</b>	<b>Clioquinol</b> <b>n = 19</b>	<b>Total</b> <b>n = 37</b>	<b>Valor P</b>
<b>Sexo Femenino</b>	12 (66%)	15 (55.6%)	27 (72.9%)	0.476
<b>Edad (Mediana)</b>	58	58.74	60	0.969
<b>Procedencia</b>				
UTI	8 (44.4%)	12 (63.2%)	20 (54%)	0.330
Hospitalización	10 (55.6%)	7 (36.8%)	17 (46%)	
<b>Comorbilidad</b>				
Diabetes	5 (26.3%)	5(26.3%)	10 (26.3%)	0.643
Autoinmunes	4 (22.2%)	1 (5.3%)	5 (13.1%)	0.180
EVC	0 (0%)	3 (15.8%)	3 (7.9%)	0.115
AR	1 (5.3%)	4 (21%)	5 (13.1%)	0.170
Obesidad mórbida	3 (15.8%)	1 (5.3%)	4 (10.5%)	0.115
Cáncer	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (10.5%)	0.178
<b>Movilidad</b>				
Inmóvil	12 (63.2%)	16 (84.2%)	28 (73.7%)	0.107
<b>Antibióticos</b>	18 (100%)	17 (89.5%)	35 (94.5%)	0.486
<b>Inmunoreguladores</b>				
Esteroides	7 (36.8%)	9 (47.4)	16 (42.1%)	0.743
Inmunosupresores	3 (15.8%)	2 (10.5%)	5 (13.1%)	0.660

La dermatosis se resolvió en 32 pacientes (86.4%), 16 (88.8%) en el grupo de fluconazol y 16 (84.2%) en el grupo de clioquinol, sin encontrarse una diferencia significativa entre

ambos grupos de tratamiento (P= 0.67). Ninguna de las variables registradas tuvo un valor de P significativo al analizar su influencia en la resolución de la dermatosis. (Tabla 2)

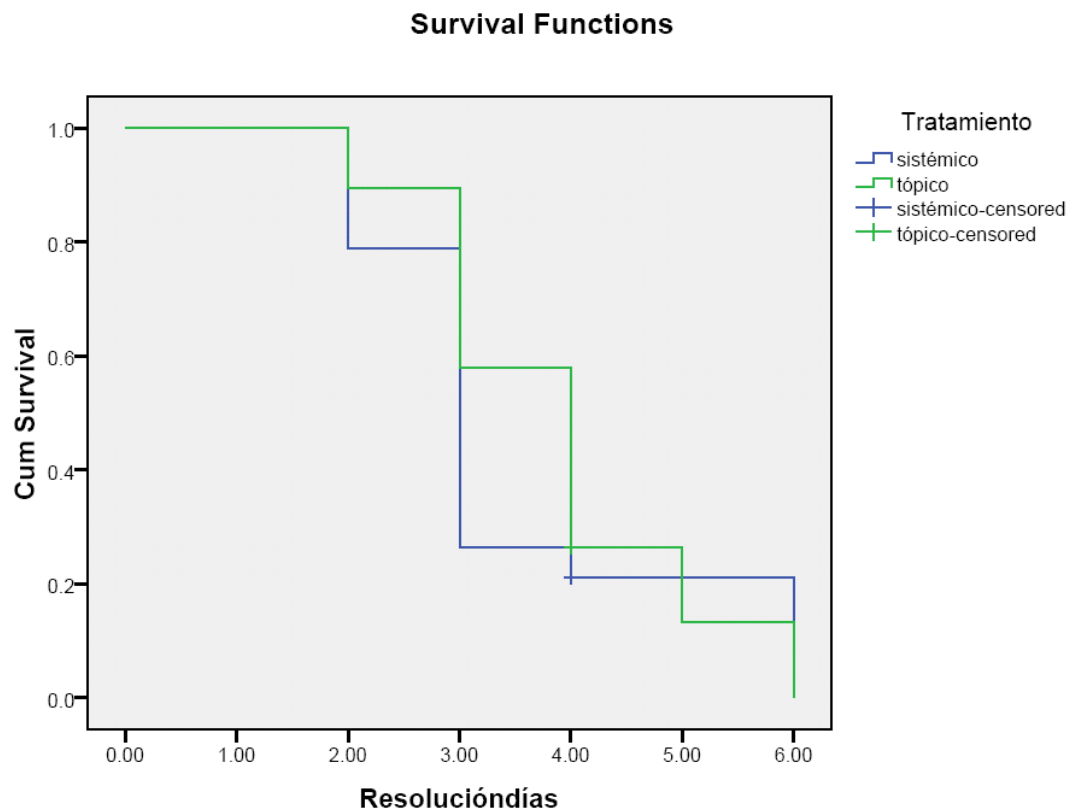
De los 5 pacientes sin respuesta al tratamiento 2 (11.2%) recibieron tratamiento con fluconazol y 3 (15.8%) con clioquinol (P=0.67). En el análisis multivariado la estancia intrahospitalaria tuvo un valor significativo (P=0.005) así como el cultivo de *Cándida no albicans* (P=0.021) como factores de falla al tratamiento.

<b>Tabla 2. Análisis univariado para resolución de la dermatosis</b>			
<b>Variable</b>	<b>Valor P</b>	<b>Variable</b>	<b>Valor P</b>
<b>Sexo</b>	0.650	<b>Antibióticos</b>	1.0
<b>Edad</b>	0.319	<b>Antimicóticos</b>	0.294
<b>Procedencia</b>	0.663	<b>Inmunorreguladores</b>	
<b>Comorbilidad</b>		Esteroides	0.217
Diabetes	0.168	Inmunosupresores	1.0
Autoinmunes	1.00	<b>Baño en cama</b>	1.0
EVC	0.412	<b>Incontinencia</b>	0.303
AR	0.169	<b>Diarrea</b>	0.188
Obesidad mórbida	1.00	<b>Pañal</b>	1.0
Cáncer	1.00	Tiempo de cambio	0.450
SIDA	1.00	<b>Número pliegues afectados</b>	0.392
Cirrosis	1.00	<b>Clínica</b>	0.527
RM	1.00	<b>Síntomas</b>	0.827
Sanos	0.513	<b>Tipo de tratamiento</b>	0.670
<b>Movilidad</b>	0.717	<b>Aislamiento</b>	

<b>IMC</b>	0.622	<i>C. albicans</i>	0.294
<b>EIH</b>	0.400	<i>C. no albicans</i>	0.021

El tiempo de resolución de la dermatosis para el grupo de fluconazol vía oral fue en promedio de 3 días (rango de 2 a 6 días) y para el grupo de clioquinol tópico de 3 días (rango 2 a 5 días). No existe diferencia significativa entre ambos grupos; P = 0.098 (Gráfica 1)

Gráfica 1. Curva de Kaplan Meier para tiempo de curación







Se documentó el desarrollo de *Cándida* en el cultivo de orina de 16 pacientes (43.2%) y se encontraron 5 (13.5%) con índices de colonización (perirrectal, faringe, heridas quirúrgicas y pulmón) positivos para *Cándida*. En 8 (21.6%) de estos pacientes los cultivos se interpretaron como infecciones por *C. albicans* y recibieron tratamiento antifúngico con fluconazol (7 pacientes) y caspofungina (1 paciente) en promedio 7 días después de la resolución clínica del intertrigo candidiásico. No se registraron episodios de candidemia.

## *DISCUSIÓN*

---

El intertrigo candidiósico es una dermatosis que en pacientes hospitalizados afecta principalmente a mujeres, de edad avanzada o a aquellos pacientes con limitación de la movilidad, baño en cama y uso de antibióticos e inmunosupresores. En nuestro estudio encontramos un ligero predominio de casos de intertrigo en la Unidad de Terapia Intensiva, que se puede explicar porque estos pacientes permanecen con los pliegues húmedos debido a la inmovilidad que les condiciona su estado crítico, así como el tipo de baño, que generalmente es en cama y el tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Aunque no existen estudios que describan cual es la sensibilidad de la observación directa de escama o de la toma de cultivos para el intertrigo por *Cándida* y este estudio no fue diseñado para determinar la sensibilidad diagnóstica de dichas pruebas, la alta positividad (94.5%) de exámenes directos y cultivos con desarrollo de *Candida* sp. (91%) sugieren su efectividad como métodos de apoyo en el diagnóstico de este tipo de infecciones micóticas.

Cabe señalar que uno de los pacientes excluidos del estudio tuvo el diagnóstico clínico de intertrigo por *Cándida* con examen directo negativo y fue el cultivo de un dermatofito el método que estableció el diagnóstico de tiña crural, mencionamos este caso en especial porque a pesar de la eficiencia del diagnóstico clínico en el intertrigo candidiásico, puede haber casos en los que este no es adecuado y el cultivo define el diagnóstico de la enfermedad.

Suponemos que el método de obtención de escama (extracción manual de toda la capa córnea esfacelada) confirió una muestra más adecuada para ser observada directamente al microscopio y para la obtención de cultivos, a comparación del raspado tradicional.

En este estudio se demuestra que el tratamiento tópico con clioquinol aunado a medidas para disminuir la humedad en los pliegues de los pacientes hospitalizados es tan efectivo como la administración de fluconazol en monodosis asociado a medidas para la prevención de la humedad.

Es importante destacar que ninguna comorbilidad, tratamiento concomitante o condiciones de la hospitalización influyeron en la resolución del intertrigo independientemente del tipo de tratamiento administrado, por lo que creemos que no obstante de la comorbilidad o condición del paciente, basta administrar tratamiento antifúngico tópico y establecer medidas enfocadas a la disminución de la humedad en la zona para lograr la resolución de la dermatosis.

Al analizar el grupo de pacientes con falla al tratamiento encontramos a las estancias hospitalarias prolongadas (19 Vs 9 días) y al desarrollo en cultivo de *Candida albicans* como factores asociados a los fracasos terapéuticos. Este hallazgo cobra especial relevancia en los pacientes hospitalizados pues factores asociados a las estancias largas podrían

promover la colonización de los pliegues por especies de *Candida albicans*, con la implicación de que estas cepas tienen una respuesta errática al tratamiento con antifúngicos o fungistáticos convencionales.

En la curva de Kaplan-Meier para el análisis de curación entre ambos grupos se observa una tendencia del grupo de pacientes que recibieron tratamiento con fluconazol vía oral a curar más rápido, sin embargo la mediana en días de curación para ambos grupos fue la misma (3 días) y la diferencia en tiempo de curación no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la epidemiología, corroboramos que el agente causal más común del intertrigo candidiásico es *C. albicans*, aunque esta enfermedad puede estar causada por otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis*.

Más de la mitad (56.7%) de los pacientes en este estudio desarrollaron *Candida* en otros cultivos obtenidos durante su hospitalización, sobre todo cultivos de orina y aquellos obtenidos para la búsqueda de colonización gastrointestinal, orofaríngea o en heridas por *Candida* que se realiza como una forma indirecta de diagnóstico de candidiasis invasivas. Sin embargo sólo en 8 (21.6%) de estos pacientes se consideró el cultivo positivo como una verdadera infección por *Candida* y recibieron tratamiento antifúngico en promedio 7 días después de la resolución del intertrigo. Aunque este estudio no fue diseñado para establecer una relación entre intertrigo por *Candida* y formas diseminadas de la enfermedad podemos inferir que esta asociación parece ser baja ya que sólo se demostró en el 21.6% de los

pacientes y el intertrigo por *Cándida* no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de candidemia o infecciones diseminadas por *Cándida*.

## **CONCLUSIONES**

---

Este es el primer estudio en el que se demuestra que no es necesario establecer tratamiento sistémico en pacientes con intertrigo por *Cándida*, independientemente de la comorbilidad o del estado de salud del paciente, ya que el tratamiento tópico con fungistáticos como el clioquinol igualmente efectivo y tiene ventajas ya que es menos costoso y probablemente no contribuye a la aparición de cepas resistentes a los imidazoles de uso común como el fluconazol.

Otra aportación de este estudio es la identificación de cepas de *Candida* no albicans como agentes causales de intertrigo y su implicación en las fallas terapéuticas sobre todo en grupos de pacientes con riesgo de adquirirlas como lo representan las personas durante un episodio de hospitalización prolongada.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Janik M, Heffernan M. Yeast infections en Fitzpatrick: Dermatology in General Medicine. Editores: Wolff AU, Goldsmith L, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7a ed. EEUU: McGraw Hill. 2007:1822-30
2. Dumet J, Rivitti M, Prado de Oliveira Z Quadro clínico e tratamento da dermatite da area das fraldas. *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):47-54.
3. Arenas, R. en Actualidades en Micología Médica. Editores López R, Méndez, L, Hernández F. 5ª ed. Editorial de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2010. 245-9.
4. Ray TL, et al. Experimental cutaneous candidiasis: Role of the stratum corneum. *Clin Res.*1976; 24:495.
5. Havlickova V et al. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008; 51 (4):2–15.
6. Abu-Elteen, KH. Incidence and distribution of Candida species isolated from human skin in Jordan. *Mycoses.*1999, 42:311–17.
7. Leibovici V, Czalka V, Friedrich M. Prevalence of Candida on the tongue and intertriginous areas of psoriatic and atopic dermatitis patients. *Mycoses.* 2007;51, 63–6.
8. Jautová J. Incidence of Candida species isolated from human skin and nails: a survey. *Folia Microbiol (Praha).* 2001;46(4):333-7.
9. Cermeño JR, et al. Mycoses at Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest Clin.* 2005 Mar;46(1):37-42.
10. Peter G, Pappas. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am.* 20:485-506.

11. Roberts, W. Dermatologic Problems of Older Women. *Dermatol Clin.* 2006; 24:271– 280.
12. Janniger CK, Swartz RA, Szepietowski R, Reich A. Intertrigo and common secondary skin infections. *Am Fam Physician.*2005;72:833-8.
13. Hay RJ. Yeast infections. *Dermatol Clin.* 1996; 14(1): 113-24.
14. Dorko, et al. Diabetes mellitus and candidiasis. *Folia Microbiol (Praha).* 2005;50(3):255-61.
15. Yosipovitch G, De Vore A, Dawn R. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
16. Nishimoto, K. An epidemiological survey of dermatomycoses in Japan. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2006;47(2):103-11.
17. Foureur N, Vanzo B, Meaume S, Senet P. Prospective aetiological study of diaper dermatitis in the elderly. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):941-6.
18. Nicco M, Rivitti. 'Decubital candidosis': a study of 26 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):296-300
19. Blumberg, HM et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2002; 33: 177-86.
20. Pittet, D et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220: 751-8
21. Wenzel. Nosocomial Candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1531-4.



22. Magill S, Swoboda S, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients  
Diagnos Microbiol and Infect Dis. 2006; 55: 293-301
23. Pappas, P, et al. Guidelines for treatment of Candidiasis. CID. 2004; 38:161-89.
24. Hay R. The management of superficial candidiasis. J Am Acad Dermatol  
1999;40:35-42.
25. Huang DB, Ostrosky-Zeichner L, Wu J, Pang K. Therapy of common superficial  
infections. Dermatol Ther.2004;17(6):517-22.
26. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar L, Hernández-Hernández F, López-Martinez  
R. La resistencia a antifúngicos: Un problema emergente en México. Gac Med Mex.  
2008;144:23-26.
27. Donner, A. Approaches to sample size estimation in the design of clinical trials- a  
review. Statistics in medicine. 1984: 3: 199-214.