

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

[Handwritten signature]

DETERMINACIÓN DE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE TIÑAS DISEMINADAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS Y PREVALENCIA DE AISLAMIENTOS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. BEATRIZ GARCÍA DE ACEVEDO CHÁVEZ



TUTOR:

DRA. ROCIO OROZCO TOPETE

[Handwritten signature]

COAUTORES:

DR. ANTONIO R. VILLA ROMERO
DR. ROBERTO LÓPEZ MARTÍNEZ
"DR. SALVADOR ZURRIAGA"
DRA. FRANCISCA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MÉXICO, D.F.

2004

m 324561



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.

TITULO DE TESIS.

**“ DETERMINACIÓN DE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE TIÑAS
DISEMINADAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS Y
PREVALENCIA DE AISLAMIENTOS. “**

AUTOR:

DRA. BEATRIZ GARCÍA DE ACEVEDO CHÁVEZ.
Residente de Dermatología.
Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición.

TUTOR:

DRA. ROCIO OROZCO TOPETE.
Jefe del Departamento de Dermatología.
Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición.

COTUTORES:

DR. ANTONIO R. VILLA ROMERO.
DR. RUBÉN LÓPEZ MARTÍNEZ.
DRA. FRANCISCA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

A Dios la oportunidad de estar viva, de ser libre, de tener fé y por la fortaleza para seguir adelante

A Luis por que tengo la suerte de estar al lado de un hombre maravilloso, esposo y padre cariñoso. Te agradezco tu paciencia y lo mas importante de la vida, nuestra familia.

A mi madre Coca, ya que gracias a ella pude realizar tranquila esta residencia, sabiendo que mis hijos se encontraban en buenas manos. Por su cariño, consejos y apoyo incondicional.

A mi padre Juan por que a veces el silencio dice más que mil palabras

A Luicillo, mi niño travieso, gracias por correr a recibirme, por tus múltiples autógrafos en mis cuadernos y por todos esos besos y abrazos

A mi güerejo Nicolás, mi bebé, espero tu ternura perdure así como el amor que me tienes

A la Dra. Rocío Orozco por permitirme llevar a término esta empresa ambiciosa y por sus enseñanzas en dermatología y de vida

Falta página

N° 2

La fuente de infección depende del hábitat del dermatofito, siendo capaz de generar la infección el simple contacto de la piel y anexos con las esporas de los dermatofitos. Sin embargo se ha sugerido la posibilidad de cierta predisposición tisular, genética e inmunológica del huésped. Dentro de los factores predisponentes del medio ambiente se encuentran: el clima, principalmente húmedo y del huésped: malos hábitos higiénicos, hacinamiento, tipo de calzado o vestido y enfermedad asociada con diabetes o con uso crónico de esteroides las tiñas se incrementan y extienden con facilidad.

Tiñas crónicas

Habitualmente los individuos sanos presentan tiñas agudas, inflamatorias, localizadas a un segmento corporal y que tienden a curar con el tratamiento. A las dermatofitosis crónicas algunos autores las han definido en término de falla al tratamiento (Hay y Brostoff 1977) otros han empleado la duración (Kaaman 1978), otros han usado tanto la duración y la falla al tratamiento (Jones, Reinhardt y Rinaldi 1974); por lo que no parece haber un consenso en cuanto a su definición. 3

En la mayoría de los casos de dermatofitosis que persisten por largos periodos en personas aparentemente sanas, el agente causal es *T. rubrum*. Hasta 10 a 20% de la población general esta afectada por tiña crónica. 4 Las tiñas crónicas se asocian también a pacientes con enfermedades como diabetes mellitus (Mandel 1960), síndrome de Cushing (Nelson y Mc Niece 1959) o linfoma (Lewis, Hopper y Scott 1953) que tienen como factor común inmunocompromiso.

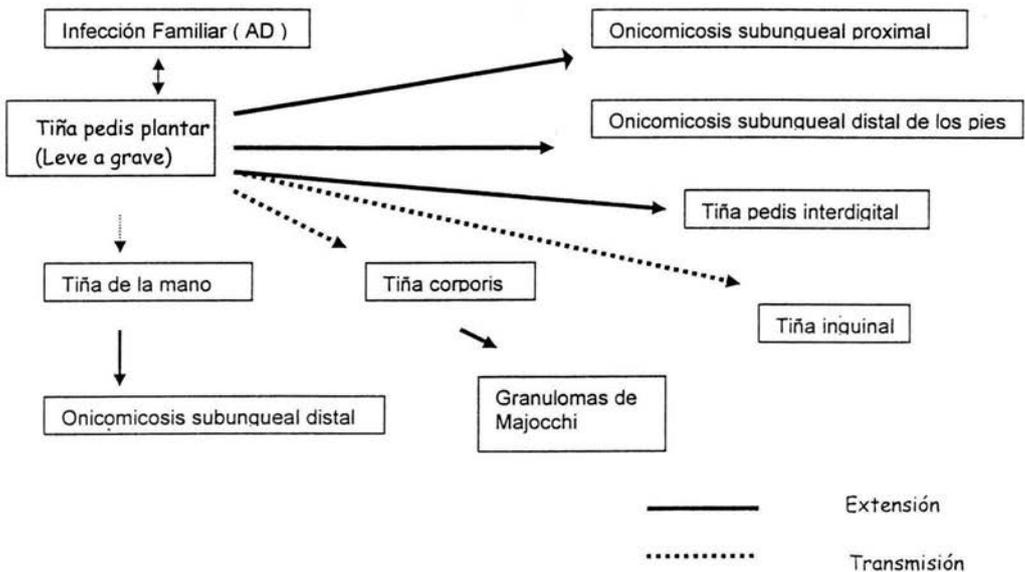
Sin embargo la relación exacta de la enfermedad subyacente, el organismo causal y los patrones clínicos de infección por una parte y la falla al tratamiento o la duración de la infección por el otro no es todavía clara. 3.5

Síndrome de *T. rubrum*

El concepto del síndrome de *T. rubrum* surgió como resultado de muchos años de estudio de onicomicosis subungueal distal. No solamente se estudiaron las uñas de los pacientes (con KOH y cultivos) si no también los pies (plantas, interdigital, arcos) inguinal, cuerpo y palmas. Se sorprendieron que todos los pacientes con onicomicosis tuvieron cultivos positivos para *T. rubrum* en los pies, sin presentar lesiones. ⁶

Se propone que el síndrome inicia en la adolescencia con una tiña del pie que permanece de por vida y que se convierte en el reservorio y la fuente de diseminación de la infección del *T. rubrum* a otras partes. ⁶ Figura No 1 En el 2000 un grupo alemán describió los criterios necesarios, clínicos y micológicos para el síndrome de *T. rubrum*: A) lesiones en: 1. pies, 2. manos, 3. uñas y 4. al menos una lesión en alguna otra topografía. B) examen directo con KOH positivo en las 4 topografías e C) identificación del *T. rubrum* por cultivo de los diversos sitios. ⁷

Figura No 1 Dinámica del síndrome de *T. rubrum*



Los autores consideran que no ocurre onicomicosis en ausencia de tiña plantar de piel gruesa, sin embargo si existe la tiña pedis sin onicomicosis, por lo tanto la onicomicosis es un signo tardío del síndrome de *T. rubrum*.

La falta de signos y síntomas, y la falla de obtener muestras apropiadas para demostrar el *T. rubrum* (por KOH y cultivo) en pacientes con síndrome de dermatofitos crónicos ha resultado en información errónea en la literatura micológica médica. En aproximadamente 85% de los casos de síndrome de dermatofitosis crónica los huéspedes son inconscientes de la infección plantar. Este hecho ha causado confusión para los dermatólogos que no reconocían el síndrome en toda su extensión. El 15 % restante, hasta dos terceras partes tienen cuadros sintomáticos breves como la tiña pedis en mocasín.

Micosis superficiales en inmunocomprometidos (no VIH) y mecanismos de inmunocompromiso

Los avances médicos en las últimas décadas han mejorado nuestras capacidades preventivas, diagnósticas y terapéuticas en un sin número de enfermedades. Desafortunadamente ciertos tratamientos incluyen el uso de agentes que inducen inmunocompromiso grave, como en el manejo de enfermedades reumatológicas, cáncer y trasplante de órganos. Con tales terapéuticas se es vulnerable a un grupo en expansión de patógenos oportunistas. 2

A. Trasplantes.

El éxito de los trasplantes de órganos depende en gran medida de la prevención del rechazo del órgano, y varios regímenes se han empleado para modificar la respuesta inmune celular del huésped a los antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular. 8,9 Entre los agentes usados se encuentran: prednisona, azatioprina, ciclosporina, etc... Que inducen un estado de inmunosupresión generalizado lo que los hace susceptibles a infecciones, siendo esta la causa frecuentemente de muerte entre pacientes trasplantados. 8

La infección por dermatofitos, incluyendo las diseminadas, se observan frecuentemente en pacientes trasplantados. 10,11 En un estudio prospectivo de 107 pacientes de trasplante cardíaco, los dermatofitos fueron la infección por hongos más frecuente. Todos los casos se debieron a *T. rubrum*. 12 En un estudio en Puerto Rico con pacientes trasplantados renales, 95% presentaron algún tipo de dermatosis, de estas 77% fueron infecciosas, donde la onicomiosis ocupó el segundo lugar. La onicomiosis era más severa con intervalos postrasplante renales más largos y en la mayoría de los casos el agente causal fue *T. rubrum*. Otras dermatofitosis además de la onicomiosis se presentaron en 23% de los pacientes, todas causadas a su vez por *T. rubrum*. En otros estudios la prevalencia de micosis superficiales en trasplantados renales va del 7 al 20%. 13 En estos pacientes pápulas foliculares o nódulos (granulomas de Majocchi) se pueden presentar en áreas de dermatofitosis superficiales. 8,12,14

B. Diabetes Mellitus.

La inmunodeficiencia asociada a los pacientes con diabetes mellitus parece ser multifactorial e incluye alteración en la quimiotaxis de polimorfonucleares, fagocitosis, con la consecuente muerte de los microorganismos, así como disminución en la actividad de las células T. 15,16

En un estudio la prevalencia de onicomicosis en 550 pacientes con diabetes fue de 26%. Dos terceras partes de los pacientes con onicomicosis tienen tiñas en otros sitios, principalmente en los pies. A pesar de que no hay estudios sobre la participación de la onicomicosis y tiñas en el desarrollo del pie diabético, son una causa de morbilidad e incapacidad en los pacientes con diabetes. 17,18

C. Uso de esteroides.

Los pacientes con uso prolongado de esteroides, como en el caso de los pacientes reumatológicos (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis reumatoide, etc...), están propensos a una serie de infecciones debido a que se ven afectados la mayoría de los aspectos del sistema inmune: a. Primera línea de defensa, b. Efecto sobre neutrófilos (disminuye la migración a los sitios de inflamación, inhibe la quimiotaxis, inhibe la fagocitosis, entre otros) c. Efecto sobre linfocitos (linfopenia, depleción selectiva de linfocitos T circulantes por redistribución, supresión de la hipersensibilidad retardada) d. Efecto sobre monocito - macrófago (monocitopenia, disminución de quimiotaxis, inhibición de fagocitosis y actividad bactericida, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias). Los pacientes que reciben esteroides de manera crónica pueden adquirir micosis endémicas y/o nosocomiales, generalmente asociada a otros factores como uso de antibióticos de

amplio espectro, diabetes mellitus, etc... Los pacientes con uso crónico de esteroides pueden presentar micosis primarias o reactivación de infecciones. En la última década, la infección por hongos poco comunes ha aumentado como: *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marnefei*, *Fusarium sp*, *Trichosporon sp*, *Exophiala sp*, *Alternaria sp* y *Xylohypha sp*. 19

D. Neoplasias hematológicas.

En 1988 por Lestringant et al publicaron el caso de un paciente con linfoma no Hodgkin con tratamiento inmunosupresor quien presentaba tiña del cuerpo con la subsecuente aparición de nódulos subcutáneos aislándose en el cultivo de la biopsia *T. rubrum* y *T. verrucosum*, haciéndose el diagnóstico de dermatofitosis profunda. En la revisión de la literatura en esa fecha, los autores encontraron no más de 60 casos de dermatofitosis profunda. En estos casos, los pacientes presentaban micosis superficiales diseminadas de larga evolución, involucrando posteriormente órganos profundos, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos, hueso, bazo, hígado y riñones. *T. violaceum*, *T. rubrum* y *T. verrucosum* fueron los agentes etiológicos más frecuentes. 9,20

Condiciones sistémicas como leucemia, linfoma, disproteinemia, diabetes mellitus síndrome de Cushing o la administración de esteroides exógenos o inmunosupresores puede predisponer a infecciones atípicas, generalizadas o invasivas por *T. rubrum*. 21

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Son las tiñas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos causadas por los mismos agentes que las tiñas localizadas ?

¿ Es el agente etiológico de las tiñas en pacientes inmunocomprometidos diferente al del paciente inmunocompetente ?

JUSTIFICACION

Las tiñas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos es una entidad poco estudiada. Este tipo de infección aumenta la morbilidad en un paciente que habitualmente presenta otras enfermedades comórbidas y polifarmacia. El determinar los agentes que causan este tipo de tiña nos ayudara a aumentar el conocimiento de esta entidad poco descrita y que se presentará cada día más debido a que los inmunocomprometidos es una población que se encuentra en aumento.

HIPOTESIS

El agente etiológico de las tiñas localizadas es *T. rubrum*, similar a los inmunocompetentes. En las tiñas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos el agente etiológico no difiere, será también *T. rubrum*, sin embargo son posibles otros hongos poco comunes como *Fusarium sp* y *Trichosporon sp*.

La frecuencia con la cual se logre aislar al agente causal será mayor en las tiñas diseminadas a diferencia de las localizadas en la misma población de pacientes inmunocomprometidos.

OBJETIVOS

Principal:

Determinar el agente causante de las tiñas diseminadas y localizadas en pacientes inmunocomprometidos.

Secundario:

Determinar la prevalencia de aislamientos en las tiñas diseminadas y localizadas en pacientes inmunocomprometidos.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de casos y controles.

POBLACION Y MUESTRA

Se incluyeron pacientes del INCMNSZ inmunocomprometidos, según las siguientes características:

1. Pacientes con tratamiento con prednisona o algún otro inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida) de la consulta de Reumatología.

2. Pacientes transplantados (renales) de la consulta de transplantes con tratamiento inmunosupresor.
3. Pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias o linfomas) en tratamiento con quimioterapia, de la consulta de hematología.
4. Pacientes con D.M. (tipo I, II), de la consulta de diabetes.

Mayores de 18 años, de cualquier género, con tiñas localizadas y diseminadas. Se define como tiña diseminada la presencia de placas eritemato-escamosas con borde activo, en al menos dos sitios diferentes (sin incluir onicomicosis) con KOH positivo. Tiña localizada se refiere a las mismas lesiones, pero en un solo segmento corporal (tiña de la planta del pie).

Se excluyeron mujeres embarazadas, pacientes seropositivos a VIH, y tumores sólidos no hematológicos en quimioterapia.

Para el cálculo de la muestra se empleó la fórmula para un estudio de casos y controles con múltiples controles por caso, referida por Schlesselman (Schlesselman JJ. Case Control Studies: Design, Conduct, Analysis. N.Y. Oxford University Press 1982).

Definiciones:

1.- Casos: pacientes inmunocomprometidos por medicamentos de las consultas de reumatología, transplantes y hematología, además de pacientes diabéticos quienes presenten tiñas diseminadas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Las personas que participaron en el estudio ayudarán con su participación a que en un futuro, pacientes en sus mismas condiciones de inmunocompromiso presenten en menor número tiñas diseminadas, se conozca el agente etiológico.

Al participar en el estudio se les proporcionó tratamiento con terbinafina VO gratis a los pacientes con tiñas diseminadas y a las tiñas localizadas tratamiento tópico.

A los participantes se les otorgó información sobre el estudio por escrito, previo a la firma del consentimiento informado. Toda información otorgada por el paciente será confidencial.

ANALISIS ESTADISTICO

Se empleó prueba de Xi cuadrada

RESULTADOS

Se incluyeron 27 casos y 25 controles. Las características de ambos grupos se resumen en la tabla 1.

El tiempo de evolución promedio de los casos fue de un año cinco meses y de 5 años en los controles.

Las características de las lesiones se resumen en la tabla 2.

Tabla 1. Resumen de las variables evaluadas en casos y controles

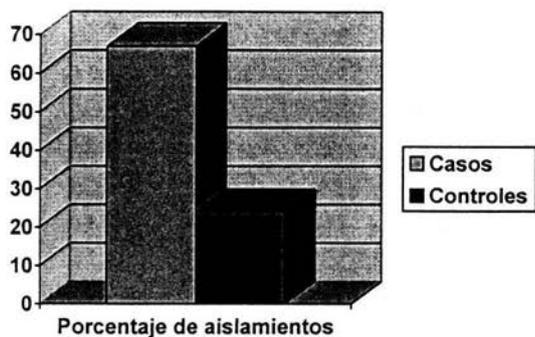
VARIABLE	CASO n (%)	CONTROL n (%)	P
Género (femenino)	20(74)	7(28)	0.001
Edad (media)	49 años	50 años	
Reumatológicos	12(44)	7(28)	
Trasplantados	2(7)	1(4)	
D.M.	10(37)	15(60)	
Hematológicos	1(4)	2(8)	
Otros	2(7)	0	
Estudios (medio a superior)	15(56)	17(68)	0.35
Trabajo (desempleo)	9(33)	13(52)	0.17
Domicilio (provincia)	10(37)	7(28)	0.48
Calzado (tenis)	2(7)	3(12)	0.6
Familiares con tiña	12(19)	13(52)	0.39
Baños públicos	5(19)	5(20)	1.0
Prednisona	15(56)	6(24)	0.035

Tabla 2. Resumen de las características de las tiñas

VARIABLE	CASO n (%)	CONTROL n (%)	P
Eritema	19(70)	3(12)	0.000
Descamación	26(96)	23(92)	
Fisuras	1(4)	1(4)	
Pápulas	12(19)	0	0.000
Hiperqueratosis	4(15)	6(24)	
Vesículas	1(4)	0	

Se logró aislar el agente causal en 18 casos y en 6 controles ($p=0.005$), *T. rubrum* en todos los cultivos excepto dos pacientes con tiña diseminada en la que el agente aislado fué *T. tonsurans*

Figura 1. Porcentaje de aislamientos en pacientes con tiñas diseminadas y localizadas



$P < 0.05$

Se evaluaron las diversidades morfológicas de algunos aislamientos de acuerdo al esquema de Kaminski que se resumen en la tabla 3

Tabla 3. Diversidades morfológicas de *T. rubrum* de acuerdo al esquema de Kaminski

VARIEDAD	LOCALIZADAS	DISEMINADAS	%
"y"	14	5	50
Vellosa Típica	9	1	26.31
Flava	-	6	15.79
Melanoide	-	1	2.63
"p"	-	1	2.63
Granular Africana	-	1	2.63

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las tiñas diseminadas es una entidad que a pesar de no ser nueva existen pocos reportes y estudios en la literatura. Se trata de tiñas crónicas con la peculiaridad de su extensión y casi exclusivo de pacientes con inmunocompromiso.

Las tiñas en general, en el paciente inmunocompetente, están causadas en la mayoría de los casos por un dermatofito antropofílico llamado *Tricophyton rubrum*. Este hongo parece tener características propias que lo hacen capaz de evadir el sistema inmune de su huésped. En aquellos individuos inmunocomprometidos no parece haber diferencia en cuanto al agente etiológico de las tiñas. El nombre que se le ha otorgado a las tiñas diseminadas en pacientes inmunocomprometidos trata de recalcar esta asociación con este dermatofito (síndrome de *Tricophyton rubrum*) haciendo a un lado una de las características importantes de esta entidad que son las lesiones tan extensas y el inmunocompromiso de los sujetos afectados.

Los resultados obtenidos en el presente estudio por tal motivo eran esperables, el dermatofito *T. rubrum* fué el causante tanto de las tiñas localizadas como las diseminadas. Sin embargo en un estudio colateral y en conjunto con el laboratorio de Micología Médica de la Universidad Nacional Autónoma de México se evaluaron las diversidades morfológicas de los *T. rubrum* de las tiñas diseminadas de acuerdo al esquema de Kaminski que lo divide en 11 variedades. Se encontró que el *T. rubrum* agente etiológico de las tiñas diseminadas tiene la singularidad de presentar diversidades morfológicas no habituales como las variedades flava, "P", melanoide y granular africana.

Una peculiaridad del presente estudio es la prevalencia de aislamientos del dermatofito del 66 % cuando lo reportado en la literatura habitualmente son aislamientos de alrededor del 30 %, ²² casi el doble de aislamientos, lo cual habla indirectamente de la carga de hongos que presentan estos

pacientes, reflejan así mismo un sistema inmune incapaz de detener la proliferación de este dermatofito. Un estudio reciente corrobora la afección de la inmunidad celular medida por medio de la tricofitina la cual es negativa en la totalidad de los casos de pacientes con tiñas diseminadas. Es probable que además de las características propias del *Tricophyton rubrum*, en el paciente inmunocomprometido existan algunos factores que pongan a este sujeto en mayor riesgo de presentar estas tiñas diseminadas, motivo que será tema de estudios en un futuro.

El presente estudio es un inicio en el intento de describir y conocer esta entidad que es seguro nos enfrentaremos en un futuro con mayor frecuencia al estar la población de inmunocomprometidos en crecimiento constante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Perfect J.R., Schell W.A. The New Fungal Opportunist Are Coming. CID 1996; 22 (Suppl 2) : S112-8
- 2.- Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. Méndez editores, 2ª Edición 2000.
- 3.- Hay R.J. Chronic dermatophyte infections I. Clinical and mycological features. Br. J. Dermatol. 1982; 106: 1-7.
- 4.- Jones HE. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. JAAD 1993; 28: S12-S18
- 5.- Wagner D.K. Sohnle P.G. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. Clin. Microbiol. Rev. 1995; 5: 317- 335
- 6.- Zaias N, Rebell G. Chronic Dermatophytosis Síndrome Due to *Trichophyton rubrum*. Int. J. Dermatol. 1996; 35: 614 - 617.
- 7.- Kick G, Korting C. The definition of *Trichophyton rubrum* syndrome. Mycoses 2001; 44: 167-171
- 8.- Abel E. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ trasplant recipients. JAAD 1989; 21: 167-179.
- 9.- Shuttleworth D. Philpot C.M. Salaman J.R. Cutaneous fungal infection following renal transplantation: a case control study. Br J Dermatol 1987; 117: 585-590
- 10.- Dahl MV. Supression of immunity and inflamation by products by dermatophytes. JAAD 1993; 28: S19-S23
- 11.- Odom R. Pathophysiology of dermatophyte infection. JAAD 1993; 28: S2-S7
- 12.- Colleen P Skin lesions in Transplant patients. Dermatologic clinics 1990; 8: 313-325.
- 13.- Lugo-Janer G. Sánchez J. Santiago-Delpin E. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney trasplant recipients. JAAD 1991;24: 410-414

- 14.- Sequeira M, Burdick AE, Elgart GW, Berman B. **New-onset Majocchi' s granuloma in two kidney transplant recipients under tacrolimus treatment** JAAD 1998; 38: 486-488
- 15.- Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A. **Infections in patients with diabetes mellitus.** N. Eng J Med. 1999; 341: 1906 - 1912
- 16.- López F, Sanders C. **Dermatologic infections in the immunocompromised (non-HIV) host.** Inf Clin North Am. 2001;15: 671- 70
- 17.- Rich P. **Onychomycosis and tinea pedis in patients with diabetes.** JAAD 2000; 43: S130-S134
- 18.- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald, Rich P, Rodger NW, Edmonds M, et al **Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicenter study.** Br J Dermatol 1998; 138: 665-71
- 19.- Klein N, Hiong-U C, Cunha B. **Infections associated with steroid use.** Inf Clin North Am. 2001; 15: 423 - 431
- 20.- Rinaldi M. **Dermatophytosis: Epidemiological and microbiological update.** JAAD 2000; 43: S120-4.
- 21.- Novick N, Tapia L, Bottone E. **Invasive trichophyton rubrum infection in an immunocompromised host.** Am J Med 1987; 82: 321 - 325
- 22.- Leyva J, Méndez P, Arenas R. **Pie de atleta. Datos actuales sobre su causa en la Ciudad de México.** Dermatología Rev Mex 1998; 42: 58 - 62.