Artículo original
Dermatol Rev Mex 2014;58:134-141.

Dermatología
Revista mexicana

Blefaritis asociada con hongos oportunistas

Leonel Fierro-Arias[1]
Javier Araiza[2]
Dolores Cortés[3]
Marco A Hernández[2]
Rosa María Ponce[1]
Alexandro Bonifaz[2]

[1] Servicio de Dermatología.
[2] Departamento de Micología.
[3] Servicio de Oftalmología.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

RESUMEN

Antecedentes: las blefaritis son un grupo de procesos inflamatorios de los párpados. Las bacterias son los principales agentes infecciosos asociados; sin embargo, los cuadros crónicos y resistentes al tratamiento pueden estar relacionados con otros microorganismos, como los hongos oportunistas.

Objetivo: determinar la prevalencia de blefaritis con la existencia de hongos oportunistas y describir las características clínicas y factores de riesgo asociados.

Pacientes y método: estudio observacional, transversal y descriptivo de 100 pacientes con diagnóstico clínico de blefaritis de los Servicios de Dermatología y Oftalmología del Hospital General de México. Se tomaron muestras con las que se realizaron estudios micológicos, como exámenes directos, tinciones, cuantificación de las estructuras fúngicas, cultivos e identificación de los mismos.

Resultados: se obtuvo una prevalencia de 33% en cuadros de blefaritis con hongos oportunistas, 31% por *Malassezia globosa* y 2% por *Candida albicans*. Se aislaron hongos filamentosos contaminantes en 8% de los casos, aunque sin relación con el padecimiento. La población más afectada fueron mujeres en la cuarta década de la vida, empleadas o dedicadas al hogar. Fue significativo el uso de sustancias oleosas para desmaquillarse. El prurito y la cronicidad estaban sumamente aumentados en los cuadros con hongos.

Conclusiones: la prevalencia de blefaritis asociada con hongos oportunistas es alta. Los cuadros moderados a severos, muy pruriginosos y que tiendan a la cronicidad deben ser orientados al diagnóstico micológico con el fin de establecer el tratamiento adecuado.

Palabras clave: blefaritis, párpados, levaduras oportunistas, *Malassezia globosa*, *Candida albicans*, sustancias oleosas.

Blepharitis Associated to Opportunistic Fungi

ABSTRACT

Background: *Blepharitis refers to a group of inflammatory processes of the eyelids. Most associated infectious processes are of bacterial origin, but chronic and rebel cases may be related with other agents such as fungi.*

Objective: *To determine the prevalence of blepharitis related with opportunistic and/or contaminant fungi as well to describe the clinical characteristics and some risk factors associated.*

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia
Dr. Alexandro Bonifaz
Servicio de Dermatología
Hospital General de México
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
a_bonifaz@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Fierro-Arias L, Araiza J, Cortés D, Hernández MA y col. Blefaritis asociada con hongos oportunistas. Dermatol Rev Mex 2014;58:134-141.

Patients and method: *Observational, transversal and descriptive study. One hundred patients with blepharitis seen in the Ophthalmology and Dermatology departments of the Hospital General de Mexico were included. A skin swab was made of the involved area for direct observation of fungical structures, quantification of mycological population and cultures.*

Results: *A prevalence of 33% of fungi related blepharitis was found, 31% with* Malassezia globosa *and 2% with* Candida albicans*. Additional filamentous fungi were found in 8% of the cases without relation of the disease. The group with more involvement was females in the fourth decade of life, workers or housewives. The use of oily substances for makeup removal was significant. Itching and chronicity were more important in fungal associated cases.*

Conclusions: *The prevalence of blepharitis associated with opportunistic fungi is high, it is important to consider it when coming across with cases of blepharitis. Mild to severe cases that are highly pruritic and tend to chronicity must be oriented towards mycological examination in order to treat properly.*

Key words: *blepharitis, eyelids, opportunistic yeasts,* Malassezia globosa*,* Candida albicans*, lipids.*

La piel, como órgano que cumple diversas funciones, tiene particular especialización en algunas regiones corporales, por ejemplo, los párpados, que debido a sus características morfológicas y fisiológicas locales pueden padecer afecciones peculiares. Los párpados, como región anatómica, es denominada una frontera, en la que están implicados puntos de vista de diferentes especialistas para su abordaje clínico y terapéutico. El dermatólogo, como autoridad en el órgano primariamente implicado, debe estar documentado y preparado para afrontar los procesos nosológicos que lo afectan.[1-3]

Las blefaritis abarcan un complejo grupo de eventos clínicos y fisiopatológicos con diversas causas. La mayor parte de ellas son de origen bacteriano, por *Staphylococcus aureus*, o parasitario, por *Demodex folliculorum*; tambien pueden estar asociadas con diversas dermatosis, como dermatitis atópica, rosácea y psoriasis.[4-7] Se describe que algunas levaduras oportunistas, como *Malassezia* sp y *Candida* sp, pueden exacerbar los cuadros o actuar como agentes etiológicos. Asimismo, pueden asociarse con distintas complicaciones en el aparato ocular; por ejemplo, conjuntivitis, meibomitis secundaria y dacriocistitis. Aunque no existen referencias de la participación de los agentes fúngicos en nuestra población, los datos reportados en otras latitudes aún son escasos; algunas referencias llegan a sugerir incidencia entre 15 y 30%; además, se desconocen las características de los grupos afectados con blefaritis susceptibles a estos agentes biológicos.[8-11]

La cronicidad y resistencia de los cuadros de blefaritis pueden estar relacionadas con la falta de identificación de agentes fúngicos, ya que su estudio no se realiza de manera rutinaria. A me-

nudo el tratamiento ofrece resultados variables o poco satisfactorios por carecer de la certeza de su origen; la orientación terapéutica farmacológica en general está destinada al proceso de infección bacteriana, sin tomar en cuenta la posible participación de hongos.[12-14]

Este estudio pretende destacar la participación de los hongos patógenos oportunistas en cuadros de blefaritis, las características de la población afectada en nuestro medio y establecer un consenso a futuro respecto a su orientación terapéutica.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo de hongos oportunistas en cuadros de blefaritis. Se incluyeron 100 pacientes de la consulta externa de los Servicios de Dermatología y Oftalmología del Hospital General de México. El tamaño de la muestra estimado se reclutó en un periodo de seis meses. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años, que cursaban con cuadro de blefaritis unilateral o bilateral comprobados clínicamente. Los criterios de no inclusión fueron pacientes con tratamiento tópico previo menor a dos semanas o sistémico menor a dos meses, así como aquéllos con trastornos inmunológicos severos. Después se realizó un cuestionario, historia clínica dermatológica y estudio médico general; se efectuaron tomas de muestra raspando la piel del párpado afectado de cada paciente con la ayuda de una hoja de bisturí.

Cada muestra se tomó por duplicado y una de ellas se utilizó para la observación directa mediante tinción de Gram y examen directo con hidróxido de potasio al 10%; la otra muestra se usó para cultivos. Se cuantificó la población micológica de acuerdo con el número de estructuras por campo: levaduras para *Malassezia* sp *y Candida* sp e hifas macrosifonadas para hialohifomicetos, mediante dos observadores, con los que pudo clasificarse en escala de cruces (de 0 a 3+).

La otra parte de la muestra se utilizó para la siembra en tres medios de cultivo: Sabouraud dextrosa agar (para levaduras y mohos), Sabouraud dextrosa agar con antibióticos adicionado con 15% de aceite de oliva (para *Malassezia* spp*)* y Biggy-Nickerson® y medio cromogénico de Chrom-agar-Candida® (para aislamiento de *Candida* spp). Todos los productos se incubaron a 28 ± 2°C, de 5 a 7 días. Los cultivos se mantuvieron en observación de su crecimiento hasta por un máximo de tres semanas, antes de ser desechados en caso de no mostrar desarrollo.

La identificación de los hongos se realizó mediante sus características micromorfológicas, bioquímicas y fisiológicas. Para los hongos filamentosos mediante su macromorfología y formas de reproducción; para las levaduras de *Candida* se hicieron tubos germinativos, producción de clamidoconidios (en harina de maíz agar + tween 80 al 1%) y utilización de carbohidratos por el método comercial de API-Yeast-20® para levaduras de *Malassezia* mediante su micromorfología y pruebas fisiológicas de ácidos grasos (tensoactivos).[15]

La existencia del hongo en el cultivo se consideró positiva cuando se identificaron estructuras parasitarias características (levaduras para *Malassezia* sp y *Candida* sp o hifas macrosifonadas para hialohifomicetos) y negativa en ausencia de éstas.

Para el estudio de prevalencia se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Se evaluaron los riesgos mediante estimación de razón de momios para la prevalencia con intervalo de confianza de 95% para cada factor de riesgo contemplado. Los resultados obtenidos en nuestra muestra se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión. Además, se usó estadística ana-

lítica con prueba de t de Student no pareada para variables cualitativas y χ^2 o prueba exacta de Fisher para las cuantitativas.[16]

RESULTADOS

En el estudio, 38% de los pacientes eran de sexo masculino. La edad promedio fue de 57 años, con límites de 19 y 76, con predominio en la cuarta década de la vida. Con respecto a la ocupación, la mayor parte eran profesionistas y dedicados a labores del hogar. Hubo una mayor asociación con cuadros crónicos que con agudos.

De los 100 pacientes estudiados, se reportaron 41 (41%) con hongos; de ellos, en 33 (33%) se observaron estructuras levaduriformes a los exámenes directos y tinciones y se correlacionó con el cultivo respectivo. En 8 individuos (8%) se aislaron diferentes hongos filamentosos y levaduras contaminantes sin que se observaran estructuras parasitarias. De los casos positivos para hongos, 63% tenía exposición a desmaquillantes tópicos de consistencia oleosa (Cuadro 1).

Con base en la escala visual análoga para intensidad del prurito se encontró que para el grupo de pacientes con levaduras oportunistas, el promedio fue de 5/10 ± 2; mientras que para el grupo de pacientes sin hongos oportunistas, el promedio de intensidad fue de 4/10 ± 3.

En 75.6% de los casos con hongos la afectación fue bilateral. Con respecto a la intensidad de la manifestación clínica y su relación con los cuadros con o sin hongos se encontró que en el grupo con hongos 26 casos (78.7%) fueron moderados a severos, mientras que en el grupo sin hongos 61 casos (77.2%) fueron leves a moderados. De estos últimos, 45.9% fueron casos leves (Figuras 1 y 2).

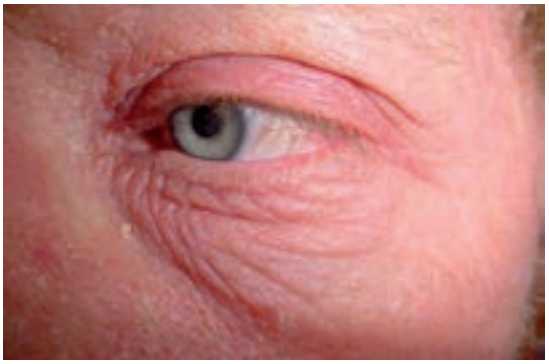

Figura 1. Blefaritis crónica.

Figura 2. Blefaritis crónica bilateral.

Cuadro 1. Flora micológica aislada de los casos de blefaritis

	Tipo de hongo	Hongos	Casos	Porcentaje
Casos positivos: 41	Levaduras oportunistas	*Malassezia globosa*	31	75.6
		Candida albicans	2	4.9
		Rhodotorula rubra	1	2.4
	Mohos contaminantes	*Penicillium* sp	5	12.2
		Cladosporium sp	2	4.9
Total (n=100)			41	100

Para la cuantificación micológica, a los exámenes directos y tinciones se observaron levaduras en 33 individuos (33%); de éstas, 31/33 casos (93.9%) fueron levaduras redondas, globosas, con tinción de Gram, de tamaño de 1-1.5 mm, que fueron consideradas de tipo *Malassezia*; 2/33 casos (6.1%) tuvieron cúmulos de levaduras ovoides de 2-4 mm (sin seudohifas) y se consideraron de tipo *Candida* (Figura 3). Todos los demás casos fueron negativos para estructuras micóticas en la observación directa. La cuantificación de estructuras se determinó en cruces y se observó en todos los casos carga micológica moderada (++) para ambos tipos de levaduras. De las levaduras oportunistas, 93.9% (31) fueron *Malassezia globosa* y 6.1% (2) *Candida albicans*. En 8 cultivos de los 67 casos negativos a la observación microscópica se obtuvo crecimiento de hongos, mohos y levaduriformes, que se consideraron contaminantes, aislándose: *Penicillium* sp: 5 casos, *Cladosporium* sp: 2 casos y *Rhodotorula* sp: 1 caso (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

En este estudio pudimos determinar la prevalencia de hongos oportunistas y contaminantes en las blefaritis en pacientes adultos de los servicios de Dermatología y Oftalmología del Hospital General de México. La escasa bibliografía existente en otros medios a este respecto indica una prevalencia de alrededor de 15%; sin embargo, en nuestra muestra ésta fue mayor de 30%. La existencia de hongos filamentosos contaminantes fue de 8%, sin que pudiéramos considerarlos parte de la etiopatogenia.[15-18]

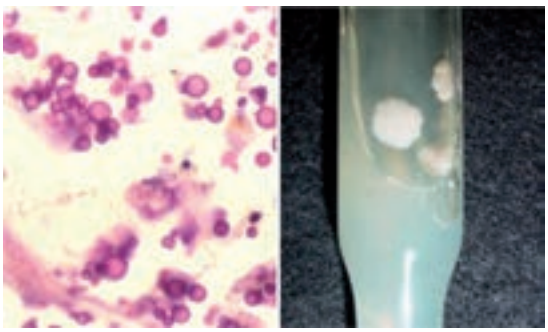

Figura 3. *Malassezia* sp. Tinción de Gram (100x) y cultivo.

Como está bien documentado, los hongos de los géneros *Malassezia* y *Candida* se consideran parte de la biota; sin embargo, ambos tienen la capacidad de modificar su comportamiento y actuar como patógenos oportunistas si las condiciones ecológicas del microambiente son las favorables, induciendo así su acción como agonistas o causantes de la entidad. Estos cambios en la superficie cutánea pueden estar condicionados por dermatosis asociadas, procesos inmunosupresores, medicamentos como esteroides, agentes tópicos, etcétera. De manera que los hallazgos de este estudio coinciden con el comportamiento de la historia natural del cuadro, que puede ser crónico, sintomático e irritativo.[7,19-25]

Respecto a la clasificación por género, la distribución fue la esperada y no mostró diferencias significativas, con predominio en mujeres, en las blefaritis en general y en aquéllas con participación micótica. La distribución por edad marcó cierta tendencia hacia los adultos jóvenes con predominio en la cuarta década de la vida. De igual manera, los pacientes que son empleados y los dedicados al hogar representan el mayor número de casos.

Entre los hábitos cosméticos y de higiene no se logró identificar un factor de riesgo significativo, a pesar de que se esperaba que los agentes irritantes por contacto pudieran exacerbar la gravedad de los cuadros o las manifestaciones clínicas de los mismos. Debido a que parte de la flora fúngica implicada en esta entidad tiene cualidades lipofílicas, como es el caso de *Ma-*

lassezia globosa, encontramos mayor número de cuadros micóticos asociados con la aplicación de agentes oleosos en grado significativo.[26,27]

La topografía de los cuadros fue semejante, independientemente del origen de la blefaritis, con predominio de los casos bilaterales. Los grados de afección en los casos micóticos tuvieron cierta tendencia a ser moderados a severos, mientras que los no micóticos fueron leves a moderados (Figura 4). Además, resultaron ser significativamente mayores las manifestaciones clínicas en los cuadros con hongos oportunistas y se identificó un grado mayor del prurito como la principal manifestación. Las cualidades enzimáticas y tóxicas de los hongos encontrados probablemente sean el fundamento de este efecto.[12,14,28]

La identificación al examen directo se observó en el 100% de los cuadros por hongos oportunistas, con una cuantificación moderada (++) de las estructuras parasitarias del agente y en la mayor parte de ellos (69.7%) se obtuvo el crecimiento en los medios de cultivo. En los casos en que no hubo crecimiento de colonias deducimos que la población no era suficiente en cantidad o en capacidad para el crecimiento o, bien, que el tiempo estimado para su evolución no fue el idóneo.

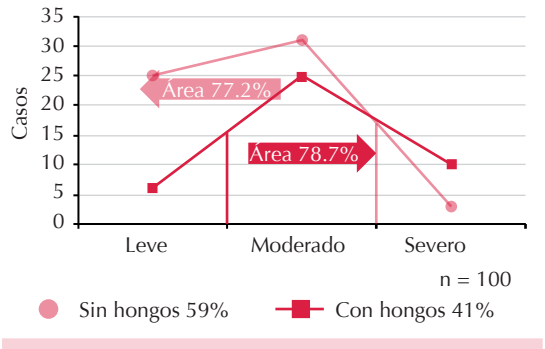

Figura 4. Severidad del cuadro en relación con los hongos.

Como se esperaba, de todos los cuadros de blefaritis, las cepas primordialmente implicadas correspondieron a *Malassezia globosa* (31%), mientras que *Candida albicans* se identificó en sólo 2%. La mayoría de los casos correspondieron a pacientes mayores de 60 años de edad, probablemente asociados con procesos crónico-degenerativos de la superficie cutánea y con menor capacidad inmunológica.

Anane y colaboradores,[29] en su estudio de la participación de levaduras tipo *Malassezia* y de parásitos tipo *Demodex* en pacientes con blefatiris y controles (sanos), encontraron que 58% de las blefaritis crónicas estaban asociadas con *Demodex folliculorum* y sólo 15.6% en los controles; mientras que *Malassezia* sp se halló en 31.8% de pacientes con blefaritis y 10.4% en los controles. Con respecto a las levaduras fue muy similar el dato obtenido en nuestro estudio; es decir, nosotros las aislamos en 31%, que es comparable, porque ambos estudios tuvieron una cifra muy similar.[29]

El tratamiento actual está dirigido a controlar los agentes bacterianos; por tanto, consideramos que en la actualidad los recursos farmacológicos locales para el tratamiento de este padecimiento causado por hongos aún son escasos y los vehículos no se han desarrollado de manera óptima para su aplicación.[27,28,30-32]

CONCLUSIÓN

Aunque no existen amplias referencias acerca de este rubro, encontramos que la prevalencia de asociación de agentes micóticos oportunistas en 100 pacientes con blefaritis fue de 33%. Las características de la población que con mayor frecuencia tuvo estos agentes fueron mujeres jóvenes en la cuarta década de la vida, empleadas o dedicadas al hogar. El agente primordialmente implicado fue *Malassezia globosa*, en aproximadamente un tercio de los

casos, y *Candida albicans*, en 2%. Se obtuvo, además, el cultivo de hongos contaminantes en 8% de los casos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grado de prurito, que fue más intenso en los cuadros con participación micótica. No fue así en relación con la topografía clínica; sin embargo, se favoreció en cierto grado la cronicidad y severidad del cuadro con ligero aumento en los casos bilaterales.

En esta muestra, el principal factor de riesgo identificado de blefaritis por hongos oportunistas fue la aplicación de desmaquillantes oleosos.

Fue significativa la identificación de estructuras micológicas y de cultivos en los casos positivos.

Este estudio es el primero en nuestro medio respecto a este contexto y abre el camino para nuevos diseños de investigación.

Para el abordaje clínico práctico, en los casos crónicos muy pruriginosos que no responden al tratamiento antibiótico estándar, debe considerarse la posibilidad de intervención de población micótica y también es importante tener en cuenta la participación de *Demodex* sp.[29] De igual manera, los recursos terapéuticos deben ser orientados a la consideración multietiológica de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Korting GW, Curth W, Curth H, et al. The skin and eye. 1ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1973.
2. Grant-Kels J, Rothe MJ, Kels BD. Oculocutaneous diseases I. Dermatol Clin 1992;10:533-548.
3. Tasman W, Jaeger E. Duane's clinical ophthalmology. 15th ed. Lippincott-Williams & Wilkins, 2009.
4. Vergara-Sedeño L, Castillo-González M, Fierro-Gossman H. *Demodex folliculorum* en personas con y sin conjuntivitis. Rev Med IMSS 2000;38:425-427.
5. Martinaud C, Gaillard T, Pons S, et al. Chronic blepharitis: which role for *Demodex folliculorum*? A case report. Ann Biol Clin 2009;67:701-704.
6. Bourrat E, Rybojad M, Deplus S. Rosacea with ocular involvement in a child. Ann Dermatol Venerol 1996;123:664-665.
7. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. Int Ophthalmol Clin 1985;25:159-172.
8. Carter R. Eyelid disorders: diagnosis and management. Am Fam Phys 1998;57:2695-2702.
9. Raskin E, Speaker M, Laibson P. Blepharitis. Infect Dis Clin North Am 1992;6:777-787.
10. Nethercott J, Nield G, Holness L. A review of 79 cases of eyelid dermatitis. J Am Acad Dermatol 1989;21:223-230.
11. Donshik P, Hoss D, Ehlers W. Inflammatory and papulosquamous disorders of the skin and eye. In: Oculocutaneous diseases I. Dermatol Clinics 1992;10:533-548.
12. Groden LR, Murphy B, Rodnite J. Lid flora in blepharitis. Cornea 1991;10:50-53.
13. Dougherty J, McCulley J. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. Br J Ophthalmol 1984;68:254-258.
14. Thygeson, P. Etiology and treatment of blepharitis. Arch Ophth 1946;36:445.
15. Bonifaz A. Micología médica básica. 4ª ed. México: McGraw-Hill, 2012.
16. Spiegel MR. Estadística. 1ª ed. México: McGraw-Hill, 1970.
17. Gots J, Thygeson P, Waisman M. Observations on *Pityrosporum ovale* in seborrheic blepharitis and conjunctivitis. Am J Ophthalmol 1947;12:1485-1494.
18. Bäck O, Faergemann J, Hörnqvist R. *Pityrosporum* folliculitis: A common disease of the young and middle-aged. J Am Acad Dermatol 1985;1:56-60.
19. Parunovic A, Halde C. *Pityrosporum orbiculare.* Its possible role in seborrheic blepharitis. Am J Ophthalmol 1967;4:815-820.
20. Huber-Spitzy V, Bohler-Sommeregger K, Arocker-Mettinger E, et al. Ulcerative blepharitis in atopic patients: Is *Candida* species the causative agent? Br J Ophthalmol 1992;76:272-274.
21. Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy. Ophthalmologe 2007;104:817-826.
22. Arenas R, Mariat F, Puissant A, Badillet G. Estudio comparativo de la flora fúngica de la piel sana y de la piel enferma. Dermatol Rev Mex 1981;2:150-157.
23. Bonifaz A. Los hongos oportunistas. Un problema de nuestros días. Rev Med Hosp Gral de Mex 1985;18:511-516.
24. Rocha G, Garza G, Front R. Orbital pathology associated with diabetes mellitus. Int Ophthalmol Clin 1998;38:169-79.
25. Nazar D, Molina D, Arenas R. Pitiriasis versicolor. Estudio de 50 casos y revisión de los nuevos conceptos sobre *Malassezia* sp. Dermatol Rev Mex 2000;5:209-215.

26. Arenas R. *Malassezia* alias *Pityrosporum*. Dermatol Rev Mex 2000;3:97-98.
27. Huber-Spitzy V, Baumgartner I, Böhler-Sommeregger K, et al. Blepharitis a diagnostic and therapeutic challenge. A report of 407 consecutive cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229:224-227.
28. McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. Cornea 2000;19:650-658.
29. Anane S, Anane Touzri R, Malouche N, El Aich F, et al. Which is the role of parasites and yeasts in the genesis of chronic blepharitis? Pathol Biol (Paris) 2007;55:323-327.
30. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. Can J Ophthalmol 2008;43:170-179.
31. O'Brien TP. The role of bacteria in blepharitis. Ocul Surf 2009;7:21-22.
32. Zisova LG. Treatment of *Malassezia* species associated seborrheic blepharitis with fluconazole. Folia Med Plovdiv 2009;51:57-59.

XX Seminario Internacional Clínico-Patológico de Dermatopatología

Sábado 16 de agosto de 2014
De las 08:00 a las 16:00 horas
Sede: Auditorio Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México

Profesor invitado: Prof. Dr. Med. Werner Kempf,
Dept. of Dermatology, University Hospital Zürich, Switzerland

Informes: Sociedad Médica: Tel. 5578-5222, tel./fax: 5578-0505
Dra. Patricia Mercadillo: tel./fax: 5004-3845

Dirigir correspondencia: Sociedad Médica Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF