

CANDIDIASIS

M.^a del Mar Magariños Losada
Carlos Rodríguez Pascual

Introducción

Estas infecciones generalmente están producidas por *C. albicans* siguiendo en frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. En los ancianos está aumentando la frecuencia de *C. glabrata* en las infecciones urinarias e infecciones invasivas y se encuentra con gran frecuencia colonizada la cavidad orofaríngea de los mayores de 88 años en relación con los menores de esta edad, y, por ello, provoca con frecuencia estomatitis (1).

El espectro clínico de las infecciones por *Candida* es muy amplio, desde infecciones cutáneas leves hasta candidiasis sistémicas severas en pacientes críticos, que arrojan una elevada mortalidad.

El tratamiento de las infecciones localizadas puede realizarse con antifúngicos locales pero con frecuencia en ellas, y en las infecciones invasivas, requieren tratamiento sistémico.

En la actualidad disponemos de múltiples fármacos antifúngicos eficaces en este tipo de infecciones, pero con indicaciones claramente diferentes y algunos de ellos de uso restringido para situaciones específicas. El perfil de tolerancia y seguridad se ha mejorado con el desarrollo de los nuevos fármacos en los últimos años.

Candidiasis cutánea

Las manifestaciones habituales son intertrigo en pliegues o región perineal y onicomicosis. Debe tratarse con fluconazol o itraconazol.

Vulvovaginitis

Desciende su frecuencia en la edad posmenopáusicas debido a la necesidad de estrógenos para la colonización por *Candida*. Los factores de riesgo para su desarrollo son diabetes mellitus, tratamiento con corticoides y antibióticos de amplio espectro. Los síntomas fundamentales son prurito, disuria, presencia de flujo vaginal y eritema.

Se puede tratar con cremas u óvulos locales de nistatina, pero en las mujeres de edad avanzada con

deterioro funcional o demencia la administración local puede ser más difícil, por lo que una alternativa válida es una dosis única de fluconazol. En infecciones recurrentes o falta de respuesta debe descartarse la infección por *Candida glabrata* que es resistente a fluconazol y consultar con otro especialista (2).

Infección orofaríngea

La candidiasis orofaríngea se relaciona con diversos factores de riesgo, como el tratamiento con antibióticos sistémicos, corticoides o radioterapia y sequedad de mucosas en relación con enfermedades sistémicas o fármacos. La edad avanzada en sí no es un factor de riesgo para la candidiasis orofaríngea, por lo que en ausencia de los factores comentados debe investigarse la presencia de inmunosupresión como la mediada por infección HIV (3). Se manifiesta por placas blanquecinas en la orofaringe, mucosa oral y paladar. También aparece en la lengua, pero cuando hay lesiones aisladas en ésta debe hacer pensar en otras entidades como la leucoplaquia.

Existe una variedad denominada candidiasis crónica atrófica, que se manifiesta como eritema gingival sin placas.

El tratamiento se puede realizar con cotrimazol o nistatina en enjuagues, debiendo reservar el tratamiento con fluconazol para infecciones más severas, como aquellas desarrolladas en pacientes con quimio o radioterapia.

Candiduria e infección urinaria

La candiduria aparece hasta en un 5% de los cultivos de orina y un 25% de los pacientes institucionalizados portadores de sonda vesical.

Los factores predisponentes para la colonización e infección urinaria por *Candida* son la presencia de alteraciones estructurales de la vía urinaria, fundamentalmente la presencia de sonda vesical, diabetes mellitus y tratamiento antibiótico de amplio espectro (4). La detección de candiduria es frecuente en pacientes de edad avanzada, especialmente en los institucionalizados.

La orientación fundamental del tratamiento se basa en diferenciar entre contaminación, colonización e infección (5, 6).

La repetición del cultivo puede diferenciar las contaminaciones si es negativo. A veces es necesario obtener una muestra con sonda en pacientes con dificultades para obtener una muestra correcta por micción media. En cambio, la distinción entre colonización que no requiere tratamiento (excepto en pacientes que van a sufrir un procedimiento invasivo sobre la vía urinaria) e infección es más difícil. Los síntomas y signos de infección urinaria baja (cistitis) o pielonefritis, identifican pacientes sintomáticos infectados que deben recibir tratamiento. Pero la mayoría de pacientes con candiduria están asintomáticos y gran parte de los

pacientes sintomáticos también tienen bacteriuria que podrían explicar los síntomas. Los hallazgos de laboratorio no son útiles para identificar las infecciones sintomáticas ya que, a diferencia de las infecciones bacterianas, el conteo de colonias en el cultivo no distingue la candiduria significativa ni tampoco la presencia de piuria por la frecuencia de la misma en pacientes de edad avanzada, especialmente en el portador de sonda.

El cambio de sonda vesical hace desaparecer la candiduria en el 20% de los casos y su retirada en el 40%.

En los casos con candiduria persistente, especialmente tras retirar sonda vesical, debe realizarse una ecografía abdominal para descartar obstrucción de la vía urinaria o presencia de micetomas en la misma.

Figura 1. Orientación general de la candiduria

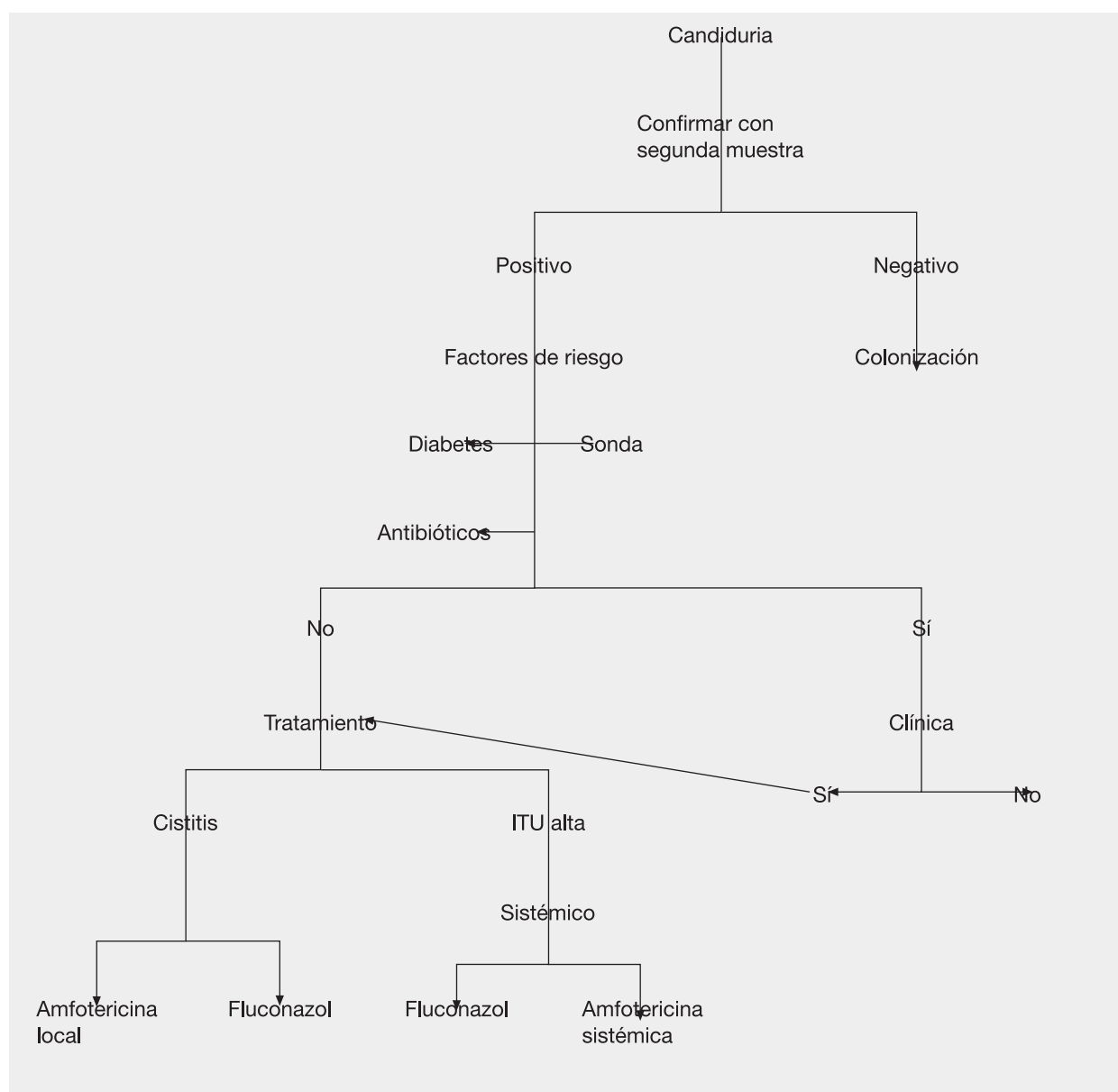


Tabla 1. Principios de tratamiento de candiduria

- Confirmar infección con segundo cultivo.
- Tratar solamente pacientes sintomáticos, incluso en presencia de candiduria persistente, pero en estos pacientes valorar si la candiduria puede ser manifestación de infección invasiva.
- Otras indicaciones, además de la presencia de síntomas, son la existencia de neutropenia, los pacientes trasplantados y los que vayan a recibir procedimientos sobre la vía urinaria.
- Valorar la presencia de factores de riesgo para colonización y eliminarlos si es posible (sonda, tratamiento antibiótico repetido).
- Si el paciente está sintomático con infección bacteriana asociada, tratar primero esta.
- Si no hay infección bacteriana, se han corregido los factores predisponentes y persisten candiduria y síntomas, iniciar tratamiento.
- Las infecciones urinarias por *Candida* deben considerarse infecciones urinarias complicadas y recibir siempre tratamiento prolongado.
- El tratamiento local con irrigación de amfotericina elimina la candiduria, pero no se ha aclarado si es un tratamiento de las infecciones o sólo de la colonización.

La decisión de tratar una candiduria es difícil y de hecho muchos pacientes reciben tratamiento sin necesitarlo. Un esquema de aproximación general se describe en la figura 1 y las normas generales de tratamiento se describen en la tabla 1.

Candidiasis sistémica, candidemia e infección invasiva

Es la cuarta causa de bacteriemia nosocomial en hospitales de Estados Unidos y la que mayor mortalidad asocia (7). Característicamente se desarrolla en pacientes de edad avanzada hospitalizados en situación crítica con múltiples tratamientos, especialmente antibióticos de amplio espectro, y sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos. En estos pacientes la candidemia es un marcador muy importante de mortalidad y, a su vez, la edad avanzada multiplica la mortalidad por candidemia siendo del 80% en mayores de 65 años, 15% en menores de 45 y 37% en los de 45-65 años (8). Debido a la frecuencia con que la candidemia asocia lesiones metastásicas oftalmológicas, todos los pacientes deben recibir una exploración de fondo de ojo.

Todos los hemocultivos positivos para *Candida* suponen una infección grave y deben recibir tratamiento antifúngico (9, 10). Dado que esta entidad asienta con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, estos deben ser tratados con fluconazol o caspofungina.

Las infecciones locales invasivas más frecuentes son osteomielitis, endoftalmitis y abscesos intraabdominales. Requieren tratamiento intravenoso inicial en el hospital seguido de tratamiento prolongado oral.

El tratamiento de elección es amfotericina B o fluconazol. En casos graves puede plantearse el trata-

miento combinado con flucitosina. En los casos de candidemia deben retirarse o cambiarse los catéteres vasculares si es posible. La eficacia de amfotericina B (0,5-0,6 mg/kg/día) y fluconazol (400 mg/día) son similares (10). Cuando es frecuente la infección por especies no *albicans*, existe neutropenia con fiebre persistente durante varios días a pesar de tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, el paciente ha recibido previamente tratamiento con azoles o la situación clínica es muy grave o inestable, puede plantearse la prioridad de usar amfotericina B pero en general la mayor seguridad de fluconazol hace que éste sea de primera elección.

Fármacos antifúngicos

Azoles

En este grupo se incluyen ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol. Ketoconazol se ha utilizado para las infecciones cutáneas y mucosas, pero se ha reemplazado por itraconazol debido a la mejor tolerancia y menor toxicidad. Fluconazol es el tratamiento general para las candidiasis, pero tiene escasa actividad frente a *C. glabrata*. Las principales limitaciones de este grupo de antifúngicos son sus interacciones con otros fármacos y la posibilidad de aparición de resistencia secundaria.

El fluconazol tiene propiedades farmacocinéticas muy favorables con una biodisponibilidad del 100%, eliminación renal en forma de fármaco activo y gran difusión tisular en los diferentes órganos y SNC. Por el contrario, el itraconazol se absorbe poco, difunde mal a los tejidos excepto el que se acumula en piel y uñas por su carácter lipofílico, y tiene metabolismo hepático y excreción en forma no activa. Debido a la escasa absorción y la necesidad del ácido gástrico se desa-

rolló una formulación en solución oral que mejora este problema y debe ser utilizada preferentemente, particularmente en pacientes con tratamiento supresor del ácido gástrico.

Los efectos secundarios fundamentales de fluconazol e itraconazol son intolerancia digestiva, hepatitis y rash cutáneo. Fluconazol puede producir un cuadro de piel y labios secos y agrietados así como alopecia reversible cuando se administra por vía oral. Itraconazol puede asociar un cuadro de hipertensión, edemas e hipokalemia. Este cuadro requiere parar el tratamiento y aparece casi exclusivamente en ancianos. Además no se debe utilizar itraconazol en pacientes con insuficiencia cardiaca (11). Además, en los ancianos se pueden producir interacciones graves con otros fármacos por lo que antes de utilizar un antifúngico de este grupo deben revisarse las potenciales interacciones (tabla 2) (12, 13).

Voriconazol tiene buena actividad frente a todas las especies de *Candida* y algunos hongos filamentosos, pero se recomienda que su utilización sea supervisada por especialistas en enfermedades

infecciosas (14). Se ha aprobado en el tratamiento de la candidemia.

Amfotericina B

Existen tres formas, amfotericina convencional (deoxicolato), amfotericina complejo lipídico y amfotericina liposomal. Los dos últimos están aprobados como fármacos de segunda línea para pacientes con intolerancia o fracaso de amfotericina B convencional (tras la administración de 500 mg acumulados) o bien en aquellos con alto riesgo de ellos por la presencia de insuficiencia renal o la coincidencia con otros fármacos nefrotóxicos. La realización de la prueba de tolerancia a la amfotericina y su administración de forma escalonada, no está indicada ya que no predice la aparición de reacciones a dosis posteriores. El tiempo de infusión no debe ser inferior a las dos horas (15).

La dosis adecuada es de 3-5 mg/kg/día en dosificación progresiva. La dosis de amfotericina total se calcula en forma de dosis acumulada y difiere para cada entidad o situación clínica. Se recomienda

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de los azoles

Fármaco	Efecto sobre niveles séricos de otros fármacos	
	Itraconazol	Fluconazol
Warfarina	☐*	☐*
Fenitoína	Ninguno	☐*
Carbamazepine	—	☐*
Digoxina	☐*	—
Antidiabéticos orales	—	☐*
Triazolam, alprazolam, midazolam	☐	—
Lovastatina, Simvastatina, otros hipolipemiantes	☐**	—

Fármaco	Efecto de otros fármacos en niveles de azoles	
	Itraconazol	Fluconazol
Rifampicina	↯	↯
Fenitoína	↯	—
Carbamazepina	↯	—
Antiácidos	↯ (1)	—
Anti H ₂	↯ (1)	—
IBPs	↯	—

* Interacción significativa: monitorizar niveles o estado clínico del paciente.

** Interacción que puede afectar la vida del paciente, no usar nunca.

¹ Estos fármacos inhiben la absorción de la cápsula pero no de la solución líquida.

contacto con especialista en enfermedades infecciosas (16).

Caspofungina

Pertenece a un nuevo grupo de antifúngicos, las equinocandinas, y tiene su indicación en el tratamiento de las infecciones candidiásicas graves en pacientes hospitalizados (17). Es un fármaco restringido a determinadas situaciones, por lo que es recomendable consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, se administra una vez al día en perfusión intravenosa y es bien tolerado, siendo su efecto secundario fundamental el desarrollo de un síndrome serotoninérgico relacionado con la administración rápida que se controla disminuyendo la velocidad de perfusión o con la administración de un antihistamínico.

Otros fármacos

Flucitosina es activa frente a la mayoría de aislamientos de *Candida* pero se usa muy poco en la práctica clínica. El desarrollo de resistencia es frecuente y no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.

Tratamiento de elección (tabla 3)

En determinadas situaciones se puede plantear el tratamiento combinado con varios fármacos, como amfotericina B, voriconazol y caspofungina, como podría ser el fracaso de la monoterapia, endocarditis o persistencia-recurrencia de candidemia. No obstante, en estas circunstancias el éxito terapéutico es bajo.

En las especies no *albicans* y en los pacientes previamente tratados con azoles debe considerarse la posibilidad de resistencias.

Bibliografía

1. Malani PN, Kauffman CA. Diagnosis and Management of Fungal Infections in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2003; 11: 36-44.
2. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1896-903.
3. Shay K, Truhlar MR, Renner RP. Oropharyngeal candidosis in the older patient. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 863-70.
4. Kauffman CA, Vázquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14-8.
5. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602-7.
6. Jacobs LG. Fungal urinary tract infections in the elderly: treatment guidelines. *Drugs Aging* 1996; 8: 89-96.
7. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
8. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
9. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management

Tabla 3. Tratamiento de elección de las principales candidiasis

Localización	Tratamiento
Orofaringea	Nistatina en solución con enjuagues y luego tragar cuatro veces al día, pero menos eficaz y más difícil para algunos pacientes o fluconazol 200 mg el primer día, después 100 mg al día durante siete días.
Cutánea	Clotrimazol crema o nistatina o ketoconazol en las zonas afectadas.
Onicomiosis	Itraconazol 200 mg oral cuatro veces al día durante tres meses o 200 mg oral dos veces al día durante una semana cada mes durante cuatro meses.
Vulvovaginitis	Miconazol u otra crema vaginal o fluconazol 150 mg oral en dosis única.
Infección urinaria	Fluconazol 400 mg la primera dosis y después 200 mg al día vía oral durante 14 días.
Candidemia, candidiasis invasiva	Fluconazol 800 mg primera dosis, después 400 mg al día iv o voriconazol en caso de sospecha de resistencia a fluconazol o anfotericina B 3-5 mg/kg/día o caspofungina 70 mg primera dosis, después 50 mg al día iv debe mantenerse el tratamiento durante 2 semanas después de la negativización de los hemocultivos.

- and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis 1997; 25: 43-59.
10. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78.
 11. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet 2001; 357: 1766-7.
 12. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. Clin Infect Dis 2001; 33: 550-5.
 13. Kauffman CA, Hedderwick SA. Treatment of systemic fungal infections in older patients: Achieving optimal outcomes. Drugs Aging 2001; 18: 313-23.
 14. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36: 630-7.
 15. Gavaldà J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 498-508.
 16. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000; 30: 653-7.
 17. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungina and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.