Candidiasis

José Tomás Ramos Amador y Jesús Ruiz Contreras

Concepto

Candidiasis es el término aplicado al conjunto de enfermedades producidas por hongos del género *Candida*. Diferentes especies de *Candida spp*. producen una amplia variedad de enfermedades, desde infecciones mucocutáneas leves a formas diseminadas graves con posible participación de cualquier órgano o sistema.

Etiología

Aunque se han comunicado unas 200 especies de *Candida*, sólo 10 se han descrito asociadas a enfermedad. La más frecuente, con mucho, es *Candida albicans*, que supone entre el 60-80% del total causante de enfermedad. *C. albicans* es el hongo aislado en el 80-95% de los casos de candidiasis oral. En el niño inmunodeprimido, cada vez se describen con más frecuencia otras especies de *Candida no-albicans*, que incluyen *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata o C tropicalis*. Otras especies menos comunes son *C. guilliermondi o C. lusitaniae*. Es necesario conocerlas porque algunas especies son intrínsecamente resistentes a los azoles, como *C. krusei*, y otras se pueden hacer resistentes durante el tratamiento. *C. lusitaniae* puede ser resistente a la anfotericina. En inmunodeprimidos, las infecciones por cepas resistentes a los azoles están aumentando su proporción. Este hecho es más frecuente en niños con infección VIH en estadios avanzados de la enfermedad, sobre todo si han recibido terapia prolongada con fluconazol. Por otro lado, el aislamiento de determinadas especies orienta en cuanto a la localización y evolución. Así, la candidemia por *C. parapsilosis* habitualmente es asociada a catéter, y de evolución favorable. Por el contrario, la candidemia por *C. tropicalis* orienta a una mayor agresividad del cuadro y mayor riesgo de diseminación.

Epidemiología

C. albicans es un microorganismo ubicuo. Coloniza la piel, el tracto gastrointestinal o la vagina de individuos sanos. Las infecciones por *Candida spp*. se producen por tres mecanismos: por invasión de cepas colonizantes del tracto gastrointestinal o la piel; como consecuencia de transmisión vertical en el neonato, o en raras ocasiones por transmisión horizontal. Es posible la transmisión nosocomial a través de comida, objetos inanimados y contacto directo. En el paciente oncológico, el origen de la candidiasis diseminada suele ser endógeno, aunque también es común que sea por infección del catéter. Los pacientes con infección VIH se colonizan con frecuencia por múltiples cepas de *C. albicans*. Las recurrencias de candidiasis oral o esofágica que ocurren tras el tratamiento pueden ser debidas a la misma cepa o hasta en la mitad de los casos a una cepa diferente de la inicial.

Patogenia

La primera exposición a *Candida spp*. suele producirse durante el paso del feto por el

canal del parto, incrementándose durante las primeras 4 semanas de vida, período después del cual el 80% de los niños están colonizados. No obstante, solamente una pequeña proporción de los niños colonizados van a desarrollar enfermedad. Para el desarrollo de ésta, resultan necesarias la adhesión, colonización e invasión del hongo desde la piel o mucosas. Entre los factores predisponentes se encuentran el tratamiento esteroideo o inmunosupresor, la existencia de inmunodeficiencia celular o diabetes subyacente, la presencia de catéteres centrales o nutrición parenteral, la cirugía abdominal o la antibioticoterapia de amplio espectro. En el paciente hematológico, el factor determinante fundamental es, sobre todo, el grado y la duración de la neutropenia. Las alteraciones en la inmunidad celular predisponen fundamentalmente a formas cutaneomucosas, constituyendo la candidiasis esofágica la máxima expresión en el paciente con infección VIH muy avanzada (habitualmente con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 50 células/mm^3). A pesar de la grave inmunodeficiencia, rara vez estos pacientes tienen diseminación hematógena. Por el contrario, el niño neutropénico o el neonato excepcionalmente presentan candidiasis esofágica, mientras que la norma es la diseminación hematógena y la candidiasis diseminada.

Clínica

Puede producirse afectación en múltiples localizaciones. Entre las que son más comunes se incluyen las formas orofaríngea, esofágica, mucocutánea y diseminada. Mientras que en las formas mucocutáneas o en la candidiasis esofágica la infección es casi siempre debida a *C. albicans*, en las formas diseminadas la infección puede deberse a diversas especies de *Candida*. Además, la sensibilidad a los antifúngicos y la virulencia de las diferentes especies son variables, condicionando no sólo el tratamiento, sino también la realización de pruebas invasivas para el diagnóstico de localización.

La candidiasis orofaríngea es la infección fúngica más común en el niño. Está presente en aproximadamente un 4% de los niños en los primeros meses de vida. El mecanismo de adquisición habitual es por contagio en el canal del parto de una madre colonizada por *Candida sp*. Puede ser recurrente, a pesar de un tratamiento correcto. Cuando es recurrente, con frecuencia la fuente del hongo está en las tetinas del biberón o chupete, y el niño se reinfecta. Aunque su presencia o recurrencia son comunes en los 3 primeros meses de vida, a partir de esta edad es excepcional, y este diagnóstico o la recurrencia deben hacer sospechar la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, sobre todo de tipo celular. Además, con frecuencia es la primera manifestación de la misma, particularmente en el niño infectado por VIH, siendo raro que el niño con esta infección no presente algún episodio durante su vida. La candidiasis orofaríngea puede ser asintomática o producir dolor o sensación de mal sabor de boca. Se describen cuatro formas de candidiasis orofaríngea:

— Candidiasis seudomembranosa o muguet, que se caracteriza por las típicas lesiones blanquecinas cremosas, adheridas a la mucosa bucal, que dejan un área eritematosa cuando se desprenden. Afecta sobre todo a la mucosa bucal, labios y paladar.

— Candidiasis atrófica. Se manifiesta como un eritema brillante con pérdida de papilas en la lengua y en toda la cavidad oral.

— La candidiasis hiperplásica crónica se caracteriza por áreas eritematosas de distribución simétrica junto a lesiones blan-

quecinas sobreelevadas que no se desprenden. Es la forma más rara en niños.

— En la queilitis angular, existen eritema y fisuras en la comisura bucal.

La **candidiasis esofágica** traduce siempre una profunda alteración de la inmunidad celular. Es de difícil diagnóstico en el niño pequeño, pues éste no refiere disfagia. El niño mayor puede referir disfagia, odinofagia o dolor retrosternal. Generalmente se asocia a candidiasis orofaríngea, aunque puede presentarse sin ella.

La **candidiasis mucocutánea** es la segunda forma más frecuente de candidiasis en el niño. La presentación más común es en el lactante, en quien *Candida spp*. suele sobreinfectar las lesiones preexistentes de dermatitis de contacto en el área del pañal. La presencia de dermatitis con bordes sobreelevados, nítidos y lesiones satélites periféricas de pequeño tamaño son hallazgos sugestivos de candidiasis.

La **candidiasis diseminada** es muy común en el paciente oncológico, sobre todo en el trasplante alogénico de médula ósea, en donde puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes. La candidemia no tratada, particularmente durante el período de neutropenia, puede evolucionar a un cuadro agudo de candidiasis diseminada con shock séptico, o a un cuadro crónico de afectación multiorgánica conocido como candidiasis crónica diseminada. Las formas aguda y crónica constituyen los dos extremos del espectro. La mediana de aparición de la infección por *Candida spp*. es de 2 semanas postrasplante.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de candidiasis orofaríngea o mucocutánea suele ser suficiente la clínica, pero en ocasiones se precisa la confirmación, para lo cual las lesiones deben ser raspadas o biopsiadas. La muestra debería suspenderse en KOH al 10%, la cual disuelve las células escamosas y los leucocitos permitiendo la tinción mediante Gram y la observación microscópica de hifas, seudohifas y levaduras. *Candida spp*. crece bien en medios de cultivo habituales. La recuperación del microorganismo se ve facilitada por medio de los sistemas de cultivo de lisis-centrifugación. Hasta la identificación de la especie, la realización de un test de filamentación será sugestivo de la existencia de *Candida albicans*, pues esta propiedad en presencia de suero humano sólo la manifiestan algunas cepas, aunque no todas, de *C. albicans*. La identificación definitiva de la especie se verificará mediante métodos semiautomatizados. El diagnóstico definitivo requiere aislamiento de un medio estéril, o biopsia con demostración de la afectación tisular en un medio habitualmente contaminado como el tracto gastrointestinal. No obstante, los cultivos negativos no excluyen el diagnóstico, lo cual es muy común en hemocultivos o LCR del paciente neutropénico o neonato pretérmino.

El aislamiento en el hemocultivo define la candidemia. Ésta puede tener su origen en la piel o en el tracto gastrointestinal. En la candidemia asociada a catéter, la localización suele ser exclusivamente en el hemocultivo, si bien es necesario hacer un estudio de extensión por la posible diseminación. El estudio de extensión suele incluir una ecografía abdominal, un ecocardiograma y un examen de fondo de ojo. En el neonato también está indicada una punción lumbar. Ésta también debería realizarse en el paciente oncológico, cuando el aislamiento corresponde a *C. tropicalis*, especie de mayor virulencia.

El significado diagnóstico de una candiduria aislada depende del tipo de paciente. En el

gran prematuro o en el paciente neutropénico, el aislamiento de *Candida spp*. en una orina recogida en buenas condiciones (sondaje o punción suprapúbica) debería considerarse un signo de candidiasis diseminada y ser tratado como tal. El examen de fondo de ojo es necesario para la determinación de lesiones retinianas. Las técnicas de imagen habituales son la ecografía o la tomografía computerizada para la determinación del grado de extensión de la candidiasis diseminada, con su participación más común en el hígado, bazo o riñón en el niño neutropénico. Es importante resaltar que, en el paciente neutropénico, las técnicas de imagen suelen ser interpretadas como normales durante el período de neutropenia, y por tanto deberían repetirse cuando ésta se recupera. La realización de técnicas de imagen seriadas, sobre todo TC o ecografía abdominales, permite evidenciar las características imágenes hipodensas múltiples en diferentes localizaciones como hígado, bazo y riñón, en la candidiasis crónica diseminada.

El diagnóstico de candidiasis esofágica requiere endoscopia, aunque en el niño mayor o en adultos con infección por VIH suele emprenderse un tratamiento empírico, y realizar la endoscopia cuando no exista respuesta clínica.

Los tests de susceptibilidad no están indicados habitualmente en aislamientos de *C. albicans*. En cambio, en otras especies de *Candida* pueden ser necesarios.

Diagnóstico diferencial

Tanto en la candidiasis oral como en la esofágica, la sintomatología puede ser debida a otras patologías, menos frecuentes, que incluyen citomegalovirus o virus herpes simple. El diagnóstico de meningitis candidiásica es difícil, pues con frecuencia no hay crecimiento en el LCR. Su sospecha se basa en el aislamiento de *Candida spp*. en otra localización estéril, asociado a una clínica compatible o a alteraciones en el LCR.

Evolución

La evolución depende de la localización y del tipo de paciente. Las formas orofaríngeas y mucocutáneas responden bien al tratamiento, incluso en el niño muy inmunodeprimido, a no ser que sean debidas a cepas resistentes al tratamiento. La recurrencia precoz es habitual en el paciente con infección VIH. En la actualidad, las nuevas terapias antirretrovirales de alta actividad han hecho disminuir la incidencia de candidiasis y de recurrencias en estos pacientes al mejorar su situación inmunitaria. Las formas diseminadas se acompañan de una elevada mortalidad. En el niño neutropénico, la mortalidad hasta recientemente ha sido próxima al 90%. Por el contrario, es mucho menor cuando sólo se trata de candidemia sin afectación visceral. En grupos seleccionados, como en niños sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, en algunas unidades las infecciones fúngicas constituyen la primera causa de mortalidad, a pesar de los avances en la prevención y tratamiento.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento son variadas, dependiendo de la forma de candidiasis, del tipo de paciente y de la localización y extensión de la infección. En la tabla I se exponen los antifúngicos y dosis habituales en el niño. En todos los pacientes es fundamental la recuperación de la situación predisponente.

En la candidiasis orofaríngea la respuesta es favorable al tratamiento tópico con diversos

agentes, si bien en el niño inmunodeprimido la recurrencia es la norma. La nistatina oral, en enjuagues, tiene un sabor amargo, lo cual limita el cumplimiento, además de eficacia decreciente con su uso repetido. La dosis recomendada es de 100.000 a 200.000 unidades (1-2 ml), que en el niño inmunodeprimido suele ser más alta (hasta 400.000-600.000 unidades) 4-6 veces al día. En nuestro país se utiliza con frecuencia el miconazol en gel, en aplicación tópica, 3 o 4 veces al día. Aunque tiene un sabor desagradable, y se desarrollan resistencias con frecuencia, en el niño inmunocomp. se ha demostrado que es más efectivo que la nistatina en estudios comparativos. En casos rebeldes al tratamiento tópico, se aconseja el tratamiento sistémico con un derivado imidazólico por vía oral. Salvo en pacientes con infección VIH, no hay estudios comparativos entre los diferentes antifúngicos. En general, es preferible realizar ciclos cortos de tratamiento de forma intermitente, para evitar la selección de cepas resistentes.

En la candidiasis orofaríngea la duración del tratamiento es de 7-14 días, aunque en adultos con infección VIH se ha demostrado que una única dosis semanal de 150 mg de fluconazol puede ser eficaz en la prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea. En casos de sospecha de esofagitis es preferible utilizar ciclos más prolongados (10-15 días) con dosis más altas. El fluconazol (6 mg/kg/día) ha demostrado ser algo más eficaz que el ketoconazol en candidiasis orofaríngea, y claramente superior en candidiasis esofágica. El uso de azoles presenta el inconveniente de resistencia cruzada *in vitro*. La resistencia de *C. albicans* con el uso prolongado es la norma. El ketoconazol y el itraconazol tienen una absorción irregular en presencia de acloridia, y ambos, sobre todo el primero, presentan importantes interacciones medicamentosas y toxicidad. El fluconazol se elimina muy bien por saliva. Aunque su eliminación en saliva es menor, otra alternativa es el itraconazol, que ha demostrado una eficacia similar en adultos con infección VIH y candidiasis oral. Aún no

TABLA I. Antifungicos en el tratamiento de candidiasis en el niño

COMPUESTO	DOSIS DIARIA TOTAL	FRECUENCIA
ORAL		
Nistatina	4-6 ml / dosis (100.000 u/ml)	Cada 6 horas
Miconazol gel	3-4 aplicaciones / día	Cada 6-8 horas
Cotrimazol comprimidos	5 comp. 10 mg	5 veces/día
Ketoconazol	5-10 mg/kg/día	Cada 12-24horas
Fluconazol	3-12 mg/kg/día	Cada 24 horas*
Itraconazol	5 mg/kg/día	Cada 24 horas
5-Fluocitosina	50-150 mg/kg/día	Cada 6 horas
PARENTERAL		
Anfotericina B	0,5-0,7 mg/kg/día	Cada 24 horas
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día	Cada 24 horas
Fluconazol	6-12 mg/kg/día	Cada 24 horas*

* En casos de infecciones graves puede ser necesaria la administración cada 12 horas.

existe en solución en nuestro país. Si falla el tratamiento con derivados imidazólicos, puede estar indicada la anfotericina B a dosis bajas (0,5 mg/kg/día) durante 10-15 días.

En la candidiasis perianal, las lesiones habitualmente responden bien al tratamiento tópico con cremas de cotrimazol, miconazol, ketoconazol o nistatina. La duración habitual del tratamiento tópico es de 10 a 14 días.

En la candidemia asociada a catéter, la terapia puede hacerse con anfotericina B deoxicolato o fluconazol i.v. u oral en el paciente estable y en ausencia de neutropenia. Varios estudios controlados en adultos han demostrado la equivalencia de ambos fármacos. La dosis habitual de anfotericina B es de 0,5 a 1 mg/kg/día. En infecciones causadas por *C. glabrata*, *C. krusei o C. tropicalis*, la dosis debe ser más elevada. El fluconazol tiene un aclaramiento acelerado y una vida media más corta en niños, por lo que la dosis debe ser algo superior relativamente que en adultos. La dosis de fluconazol es de 3-12 mg/kg/día. Algunos clínicos recomiendan una dosis inicial de 6 mg/kg/ cada 12 horas. En el paciente grave es de elección la anfotericina B, hasta que el paciente se estabilice o recupere la neutropenia, momento en el que puede cambiarse a fluconazol oral o i.v. La duración habitual de la candidemia asociada a catéter no complicada es de 14 días, desde la resolución de los síntomas y el aclaramiento de la candidemia. En el neonato se ha recomendado clásicamente una dosis acumulativa total de 10-15 mg/kg de anfotericina B. En cualquier caso, es obligada la retirada precoz del catéter.

En la candidiasis diseminada la duración del tratamiento es mucho más prolongada. En el neonato la dosis acumulativa recomendada es de 25-30 mg/kg de anfotericina B, lo que suele corresponder a una duración del tratamiento de entre 3 y 6 semanas. La duración y la dosis acumulativa de las nuevas formas de anfotericina en preparaciones lipídicas son desconocidas. En neonatos también existe experiencia exitosa con fluconazol por vía oral o i.v. en formas diseminadas, durante períodos prolongados (en general, en torno a 4 semanas), con buena tolerancia. En neonatos la vida media del fluconazol está aumentada, por lo que deben utilizarse las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 h en las 2 primeras semanas de vida y cada 48 h en niños de 2-4 semanas. En casos de meningitis, suele recomendarse la asociación de 5-fluocitosina a dosis de 100-150 mg/kg/día cada 6 horas. En el paciente oncológico con diagnóstico de candidiasis crónica diseminada, la duración es aún más prolongada. Se ha recomendado el tratamiento con anfotericina B o fluconazol hasta la resolución o la calcificación de las lesiones en las técnicas de imagen, lo cual suele corresponder a una duración de entre 3 y 12 meses.

En algunos pacientes seleccionados está indicada la profilaxis antifúngica, durante el período de máximo riesgo, habitualmente con fluconazol oral hasta la recuperación de la neutropenia en el trasplante alogénico de médula ósea o durante el primer mes tras el trasplante de órgano sólido, como suele hacerse en el trasplante hepático. Puesto que el riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva es de un 20% en el paciente neutropénico con fiebre persistente, está indicado el tratamiento empírico con anfotericina B (0,5-0,7 mg/kg/día) a los 5-7 días del inicio de la fiebre y la neutropenia, hasta la resolución de esta. La anfotericina liposomal a dosis de 3 mg/kg/día ha demostrado que tiene una mejor tolerancia, y puede ser incluso superior a la forma clásica de anfotericina B como tratamiento empírico de la fiebre y la neutropenia

en pacientes seleccionados en la reducción de infecciones fúngicas.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. En Peter G. ed. Red Book. 25 edicición. Elk Grove Village 2000, 198-201.
2. Hostetter MK. Candida species. En Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. Churchill Livingstong 1997, 1ª ed, Nueva York, pag. 1313-1326.
3. Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. En Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Saunders Company 1998, 4ª ed, Philadelphia, pag. 2303-2313.
4. Rex JH, Walsh Th J, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Clin Infect Dis 2000, 30: 662-678.
5. Van den Anker JN, Van Popele NM, Sauer PJJ. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. Antimicr Agents Chemother 1995, 39: 1391-1397.
6. Verfaille C, Weisdorf D, Haake R et al. Candida infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1991, 8:177-184.
7. Walsh Th J, González C, Lyman CA, Chanock SJ, Pizzo Ph A. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. En Aronoff SC, ed. Mosby, St Louis. Adv Pediatr Infect Dis 1996, 11: 187-290.

NOTAS