



Candidemia.

Candida es actualmente el tercer o cuarto patógeno más común causante de infecciones hematógenas. Se evidencia un aumento de Candidas no albicans con la consecuente disminución de la sensibilidad a azoles. Siempre que se constate candidemia se debería realizar

- **Tratamiento antibiótico:** Según las guías IDSA los tratamientos de primera línea son I.) Anfotericina B deoxicolato (0,6 – 1 mg/kg/ día) o formulaciones lipídicas como la ABLC (Amphotericin B Lipid Complex), ABCL (Amphotericin B colloidal dispersion) y la anfotericina B liposomal. Todas las anfotericinas lipídicas se administran en dosis de 3 – 5 mg/kg/ día. II) Fluconazol. Entre 400 – 800 mg/día IV. Este ha demostrado ser tan efectivo como la Anfotericina B. La utilización de dicha droga estaría indicada en nosocomios en donde la prevalencia de Candida fluconazol resistente sea ínfima. III) Caspofungin 70 mg el primer día, seguido de 50 mg/día IV. Independientemente de la droga utilizada el tratamiento debe mantenerse hasta 14 días posteriores al último hemocultivo positivo.
- **Remoción de catéteres venosos centrales:** Esto debe realizarse siempre en pacientes no neutropénicos, mientras que en pacientes neutropénicos la indicación no es clara dado la gran utilidad de dichos catéteres en este tipo de pacientes y la necesidad y falta de accesos de éstos pacientes. (Una excepción lo constituye las infecciones por Candida parapsilosis, que se asocia a infección por catéteres en una muy alta proporción)
- **Factores estimulantes de colonia:** Es una indicación de factores estimulantes de colonia el presentar una infección sistémica por Candida en neutropénicos.
- **Realizar un examen oftalmológico:** se debe realizar un examen oftalmológico en todo paciente que desarrolle candidemia para buscar sitio de impacto. En pacientes neutropénicos se sugiere realizar el estudio en el momento de recuperación de la neutropenia dado que no poseen un sistema inmune como para desarrollar un claro foco de endoftalmitis.

Colonización por cándida en pacientes febriles.

La colonización de sitios normalmente no estériles no debe tratarse en paciente no febriles. Existe no obstante pacientes en donde el tratamiento está indicado con grado de recomendación C (existe buena evidencia para recomendarlo pero la magnitud del beneficio es pequeña). El tratamiento debería limitarse a:

1. Colonización por cándida, preferiblemente en múltiples sitios
2. múltiples factores de riesgo para infección por cándida (tratamiento antibiótico prolongado, catéteres venosos centrales, hiperalimentación, cirugía abdominal.
3. Ausencia de otros rescates microbiológicos que justifiquen la fiebre.

Por lo tanto uno debería tratar con antifúngicos a un paciente febril, de alto riesgo de estar cursando infección por cándida (una vez constatada colonización en múltiples sitios) y en el cual se hayan descartado cualquier otro germen causal de dicha fiebre.

Pacientes neutropénicos febriles:

Los pacientes neutropénicos febriles que se hallan febriles luego de 5 – 7 días de antibioticoterapia antibacteriana tienen entre un 20% – 30% de chances de estar cursando una infección micológica por lo que se considera que es en este período en donde debe comenzarse el tratamiento con antimicóticos. Las drogas aceptadas para el tratamiento en esta situación son:

1. Anfotericina deoxicolato (0,7 – 1 mg/kg/ día, máximo dosis diaria es de 50 mg) o formulaciones lipídicas (3mg – 6 mg/ kg/ día)
2. Itraconazol. Sería tan eficaz como la anfotericina pero con menor tasa de efectos adversos
3. Fluconazol (6 – 12 mg/kg/día iv). Solo se utiliza si el paciente posee bajo riesgo de una aspergilosis invasiva, no posee ningún síntomas sugestivos de aspergilosis, si existe baja prevalencia de Candida resistente al fluconazol y el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica con azoles.



Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica):

Es esta patología el tratamiento se debe realizar a largo plazo, esto es, hasta la calcificación o la resolución de las lesiones. El fluconazol se prefiere si el paciente se encuentra estable hemodinamicamente, sino la anfotericina es el tratamiento de elección.

Candidiasis urinaria y candiduria asintomática

Usualmente, candida coloniza el tracto y los catéteres urinarios. Por eso es fundamental diferenciar colonización de infección. En lo posible se debería recambiar la sonda o realizar una punción suprapúbica para la toma de muestra.

Las infecciones urinarias por candida deben ser tratadas por 7 – 14 días ya que no se ha demostrado que el tratamiento por ciclos cortos (menores a siete días) sea efectivo. Se debe retirar sonda vesical en caso de existir, esto demostró curar al 40% de la ITU. Si se requiere sonda vesical permanente ésta debe ser recambiada. La candiduria asintomática debería ser tratada solo si:

1. neutropenia febril
2. pacientes con trasplante renal
3. futura instrumentación urológica
4. neonatos con bajo peso al nacer

En los pacientes neutropénicos febriles y los transplantados renales bajo inmunosupresión se interpreta la posibilidad de estar cursando una infección urinaria pero que no se desarrolle la respuesta normal por ser inmunocomprometidos. Se aclara que se interpreta como candiduria asintomática a los pacientes en los que no existe ninguna signo sintomatología de infección urinaria y en donde se ha rescatado una candida en un urocultivo.

Tratamiento de elección Fluconazol 200 mg /d vo o iv o Anfotericina B 0.5 mg / k 7-14 días.

Endocarditis por candida:

Recordar que se recomienda resolución quirúrgica de la endocarditis. Luego de la cirugía debería seguir tratamiento con Anfotericina B (deoxicolato o formulaciones liposomales) como primera línea o fluconazol por al menos seis semanas. Se debe seguir periódicamente a estos pacientes por la tasa elevada de recaídas que poseen estas endocarditis. En caso de no poder realizarse la cirugía el tratamiento debe ser supresivo y a largo plazo (tal vez de por vida).

Flebitis por candida:

Tromboflebitis en donde se aisle candida debe ser tratada en forma combinada con tratamiento antibiótico por 14 días y resección quirúrgica de la vena involucrada (a excepción de venas centrales).

Candidiasis mucocutánea:

En el compromiso orofaríngeo candidiásico, el tratamiento de primera elección es el tópico a excepción de aquellos pacientes HIV que poseen un recuento de CD4 menores a 50/mm³). Se puede utilizar nistatina (suspensión de 100000 U/ml) en buches, cuatro a cinco buches/día, o cotrimazol con la misma frecuencia. En caso de ser recurrente se utilizará terapéutica sistémica, siendo los azoles las drogas de primera elección, fluconazol (100 mg/día por 7 – 14 días) o itraconazol (200 mg/día por 7 – 14 días). En la **candidiasis esofágica** no está indicado el tratamiento local con buches ya que demostró no ser efectivo. Por lo tanto, siempre se debe comenzar con tratamiento sistémico, siendo el fluconazol (100 - 200 mg/ día) o el itraconazol (200 mg/día) las drogas de primera elección.

Tratamiento profiláctico

1. En **pacientes HIV** con candidiasis orofaríngea y esofágica recurrente se demostró que el tratamiento crónico supresivo con fluconazol 200 mg/ día disminuye las formas de candidiasis invasiva pero no tiene efecto en la sobrevida global. Los pacientes con candidiasis refractaria a fluconazol deberían ser tratados con itraconazol 200 mg/día. Entre el 64% y el 80% de los refractarios a fluconazol responderán con itraconazol.
2. En **pacientes neutropénicos** con alto riesgo de desarrollar micosis diseminadas (Leucemia Mieloide Aguda en QMT, trasplantes allogénicos y autólogos de médula ósea) 400 mg/día de fluconazol demostró eficacia en reducción de micosis diseminadas. No está establecido la duración de la terapéutica pero esta debe durar al menos el tiempo de neutropenia.
3. En **pacientes con trasplantes de órganos sólidos** se demostró eficacia en el tratamiento profiláctico cuando existen dos o mas factores de riesgo para presentar infección candidiásica, esto son:
 - Retransplante
 - Creatinina > 2mg%
 - Coledocoyeyunostomosis



- Uso intraquirúrgico de mas de 40 U de derivados sanguíneos
- Colonización por cándida dos días antes o dentro de los tres días siguientes al trasplante

La profilaxis debe realizarse con fluconazol 100 mg/día o Anfotericina B 10 – 20 mg/día.

Meningitis por cándida.

El tratamiento debería realizarse con Anfotericina B deoxicolato (0,7 – 1mg/kg/día) mas flucitosina (25 mg/kg/día). Se debe ajustar la flucitosina para lograr niveles terapeuticos de 40 – 60 µg/ml. El tratamiento es a largo plazo y se mantendrá al menos cuatro semanas posterior a la resolución de todos los síntomas meníngeos. En caso de ser secundaria a un procedimiento neuroquirúrgico, se deben retirar todas los dispositivos protésicos.

Tabla de recomendaciones y dosis de antimicóticos

Candidemia , paciente estable	Fluconazol 400mg/día iv por siete días. Luego misma dosis por vía oral hasta completar 14 días posteriores al último hemocultivo positivo. Anfotericina B 0,5- 0,6 mg/kg/día. (dosis total de 5-7 mg/kg)
Candidemia, paciente neutropénico pero con estabilidad hemodinámica REMOVER CATETER	Fluconazol 400 mg/día iv o vo hasta siete días posteriores a la salida de la neutropenia Anfotericina B 0,5-0,6 mg/kg/día hasta dosis de 5-7 mg/kg, luego rotar a fluconazol hasta compeletar siete días posteriores a la salida de la neutropenia. Voriconazol 6mg/kg c/12 hs iv dosis de carga. Luego 3mg/kg/día c/12 hs, o Caspofungin 70 mg/kg/día el primer día, luego 50 mg/kg/día
Candidemia, paciente con inestabilidad hemodinámica o con impactos sépticos	Anfotericina B 0,8 – 1 mg/kg/ día. Si deterioro de función renal se debe usar las formas liposomales, o Fluconazol 400-800 mg/día IV, o Voriconazol 6mg/kg c/12 hs iv dosis de carga. Luego 3mg/kg/día c/12 hs, o Caspofungin 70 mg/kg/día el primer día, luego 50 mg/kg/día Recordar que los tratamientos deben continuar hasta 14 días posteriores a los últimos hemocultivos positivos
Endocarditis	Anfotericina B 0,6 mg/kg/día iv por siete días, luego 0,8 mg/kg/día iv. Seguir seis a diez semanas posterior a la cirugía. Considerar fluconazol 200-400 mg/día vo para la supresión crónica cuando no se puede realizar cirugía.
Pacientes HIV estomatitis, esofagitis, vaginitis	Fluconazol 200 mg/día vo el 1 ^{er} día, luego 100 mg/día por 7-14 días. O Itraconazol 200 mg/día vo o 100 c/12 vo por 14 días o Caspofungin 50 mg/día iv (en pacientes refractarios) En casos de ser patología refractaria a fluconazol pensar en fluconazol 400-800 mg/día vo, o anfotericina parenteral 0,3-0,5 mg/kg/día o voriconazol.
Cisititis	Fluconazol 200 mg vo el 1er día, luego 100 mg por 4 días.
Vaginitis, paciente no HIV	Fluconazol 150 mg/día vo por unica vez o Itraconazol 200 mg c/12 hs por único día.

Administración de Anfotericina B

Dentro de los efectos adversos mas frecuentes que posee la anfotericina B se ecuentran los episodios de escalofríos y fiebre asociados a la infusión. Estas pueden disminuirse si previo a la infusión se administran AINES como paracetamol o ibuprofeno (tener en cuenta la nefrotoxicidad si la paciente recibirá anfotericina por tiempo prolongado) e hidrocortisona (50 mg iv). Tambien puede utilizarse meperidina, pero esta se administra en caso de aparecer dichos efectos adversos o como prevención

primaria si la paciente presenta frecuentemente dichos episodios. La primera vez que el paciente recibe anfotericina se debe probar la tolerancia con 1 mg (diluido en 20 ml de dextrosa al 5%) en infusión endovenosa a pasar en 20 minutos; si esta no desarrolla ninguna reacción adversa se comienza con la infusión. El primer día se prefiere no superar los 0,3 mg/kg. A partir del segundo día se administra la dosis plena.

Bibliografía

- Bustamante,C. Treatment of Candida infection: a view from the trenches!. Current Opinion in Infectious Diseases. 2005; 18: 490-495.
- Pappas,P, Rex, J, Sobel, J y col.. Guidelines for treatment of candidiasis. CID. 2004; 38: 161- 189.



- Hughes, W, Armstrong, D, Bodey, G y col. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID; 2002: 730- 752.
- Lorenzo, P, Moreno, A, Leza J. Velazquez. Farmacología Básica y clínica. 17ª edición. Ed Panamericana. 2004. Madrid.
- Gilbert,D, Moellering,R. Guide to antimicrobial therapy. Sandford Guide.2004.