

## INFECCIONES POR CANDIDA

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

Las especies de *Candida* son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas, pudiendo producir una serie de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas.

El patógeno dominante en todos los sitios anatómicos es *Candida albicans* (60 a 75% de todos los aislamientos), aunque se describe un aumento marcado en el aislamiento de *C. tropicalis* de la sangre de pacientes granulocitopénicos con enfermedades hematológicas malignas. Otros patógenos descritos ocasionalmente son *C.pseudotropicalis*, *C.giulliermoni*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* y la especie relacionada *Torulopsis glabrata*. En el presente capítulo, si no se indica lo contrario, se hace referencia específicamente a *C. albicans*.

### MICOLOGÍA

*Candida* se encuentra en dos formas (dimorfismo): levaduriforme y micelar (Fig. 1). La forma de levadura se asocia con la colonización observada en los humanos. En esta forma, una estructura unicelular conocida como blastospora se reproduce asexualmente por crecimiento. En este proceso, se forma nuevo material celular, se divide el núcleo, y un septum divide a la levadura en dos blastosporos separados. Estos blastosporos se elongan y afinan para formar las pseudohifas. La *Candida* en su forma micelar es un agregado de pseudohifas y sus ramas. Estas dos formas difieren en su expresión antigénica, en sus propiedades de adherencia, secreción de proteinasas y resistencia a la destrucción oxidativa por los neutrófilos. En la mayoría de los hongos dimórficos, la forma de levadura es la invasiva, pero en *Candida* la forma invasiva es la micelar, un fenómeno conocido como dimorfismo reverso. Ambas formas de *Candida* han sido aisladas en autopsia, y la presencia de cualquiera de ellas en los tejidos es patognomónica de invasión.

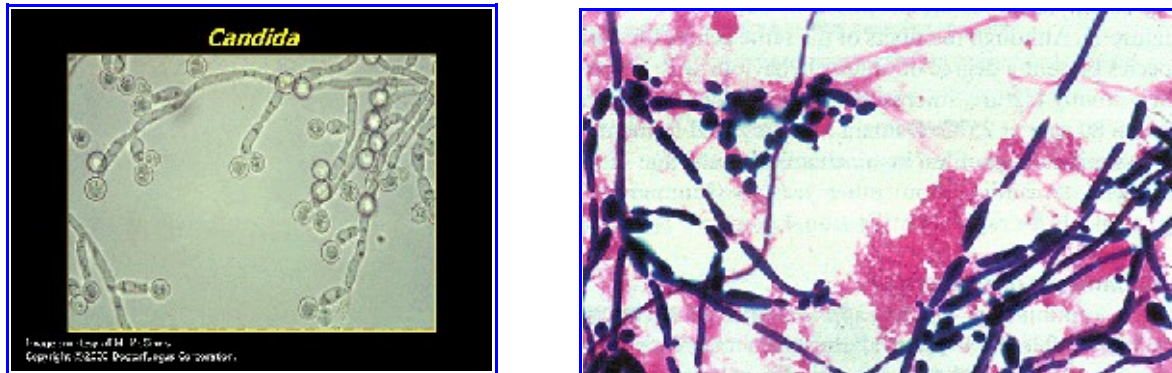


Fig. 1.- Características microscópicas de *Candida* spp. Levaduras (2-4  $\mu\text{m}$ ) e hyphae (15-30  $\mu\text{m}$ ) de *Candida albicans*. Coloración de Gram.

Microscópicamente, las colonias de *Candida* spp son cremosas o amarillentas. Dependiendo de la especie, la textura puede ser pastosa, suave, brillante o seca, rugosa o grisácea. Las características microscópicas muestran importantes variaciones relacionadas con la especie. Todas las especies producen blastoconidias, que pueden ser redondeadas o elongadas. Muchas producen pseudohyphaes que son largas, ramificadas o curvas. En adición, ciertas especies producen hyphaes y clamidosporas verdaderas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infecciones micóticas, en particular con especies *Candida*, se ha incrementado dramáticamente en la década del 80 al 90. Los datos del sistema National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) de EE.UU, muestran que entre 1980 y 1990, la incidencia de infecciones hemáticas primarias atribuibles a especies de *Candida* aumentó el 487% en los hospitales universitarios y el 219% en los pequeños hospitales, de menos de 200 camas.

Además de causar el 86% de todas las infecciones hospitalarias por hongos, las especies de *Candida* constituyen el cuarto aislamiento más frecuentemente recuperado en los cultivos de sangre, siendo responsable del 8 al 15% de todas las infecciones hematógenas nosocomiales.

La frecuencia de infección micótica nosocomial aumentó del 2,0 al 3,8 infecciones por 1.000 altas en los hospitales de EE.UU entre 1980 y 1990. El aumento más marcado se produjo en los pacientes quirúrgicos, en particular en quemados y traumatizados, seguido por pacientes de cirugía cardíaca y de cirugía general. Las especies de *Candida* fueron responsables de más del 80% de todas las infecciones micóticas nosocomiales.

En el estudio European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) realizado en 14 países europeos en un solo día en 1992, se evaluaron 10.038 pacientes en 1.417 UTI. Del total, el 44,8% estaban en tratamiento por infección, constatándose una incidencia de infección micótica adquirida en la unidad del 17,1%. El 50% de estos pacientes recibía tratamiento antimicótico. Los

hongos constituyeron el quinto patógeno más común, luego de las *Enterobacteriaceas*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y estafilococos coagulasa negativos.

Estudios epidemiológicos recientes realizados en EE.UU. han confirmado que la candidemia es la cuarta causa más común de infección hematógena, representando el 9,5% de todas las infecciones diseminadas en un estudio nacional (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance -SCOPE- Wisplinghoff y col.). En Francia, por su parte, Leleu y colaboradores evaluaron la incidencia de infección por *Candida* en 32 UTIs de la ciudad de París, encontrando que sobre 49.063 pacientes, el 3,1 por mil había desarrollado candidiasis sistémica.

Aunque la incidencia de candidiasis sistémica aumentó significativamente hasta el año 1990, la evidencia reciente sugiere que esta tendencia se ha revertido. Una revisión reciente de más de 300 hospitales participantes del CDC National Nosocomial Infections Surveillance System, mostró que la incidencia de candidiasis sistémica en pacientes en UTI disminuyó entre 1989 y 1999 (Fig. 2). Esta declinación se debió fundamentalmente a la reducción en la incidencia de infecciones por *C.albicans*, de ocho casos por 10.000 catéteres/día en 1989 a sólo dos casos por 10.000 catéteres/día en 1999. La incidencia de infección por *C.glabrata*, en cambio, aumentó significativamente.

En el estudio FUNGINOS (Marchetti y col.) realizado en hospitales universitarios de Suiza, se comprobó que entre el año 1991 y el 2000, a pesar de aumentar la actividad médica en pacientes de alto riesgo, la incidencia de candidemia permaneció sin cambios, y no se produjo una variación en cuanto a la aparición de especies resistentes. En el periodo se reconocieron 1.137 episodios de candidemia, constituyendo las especies de *Candida* el séptimo agente etiológico de infección hemática (2,9% de los aislamientos). La especie predominante continuó siendo *C.albicans* (66%).

Al mismo tiempo, se ha producido un importante cambio en el tipo de infecciones por *Candida*, desde la *Candida albicans* a especies más resistentes al tratamiento. En el año 1990, más del 80% de todos los casos de candidemia nosocomial eran atribuibles a *C.albicans*; sin embargo, en un estudio epidemiológico de Rangel-Frausto y colaboradores que examinó la distribución de las candidemias de pacientes en la UTI de seis hospitales regionales, *C.albicans* fue el patógeno causal de sólo el 48% de las mismas, con las restantes distribuidas entre *C.glabrata* (24%), *Candida tropicales* (19%) y *Candida parapsilosis* (7%). En las seis UTI neonatales que participaron en el estudio, la frecuencia de agentes causales fue *C. albicans* (63%), *C.parapsilosis* (29%) y *C.glabrata* (6%).

El incremento de las infecciones micóticas es multifactorial en su origen y revela un aumento en el reconocimiento de la infección y un crecimiento de la población de pacientes en riesgo; así como la mejoría en la sobrevida de pacientes con neoplasias, enfermedades del colágeno e inmunosuprimidos en general. En conclusión, las infecciones severas por *Candida* spp no deben ser consideradas como una infección rara restringida a los pacientes neutropénicos o inmunocomprometidos. Todos los tipos de pacientes pueden estar afectados, en particular aquellos con enfermedad de base severa o enfermedad crítica que necesitan de procedimientos diagnósticos o terapéuticos agresivos.

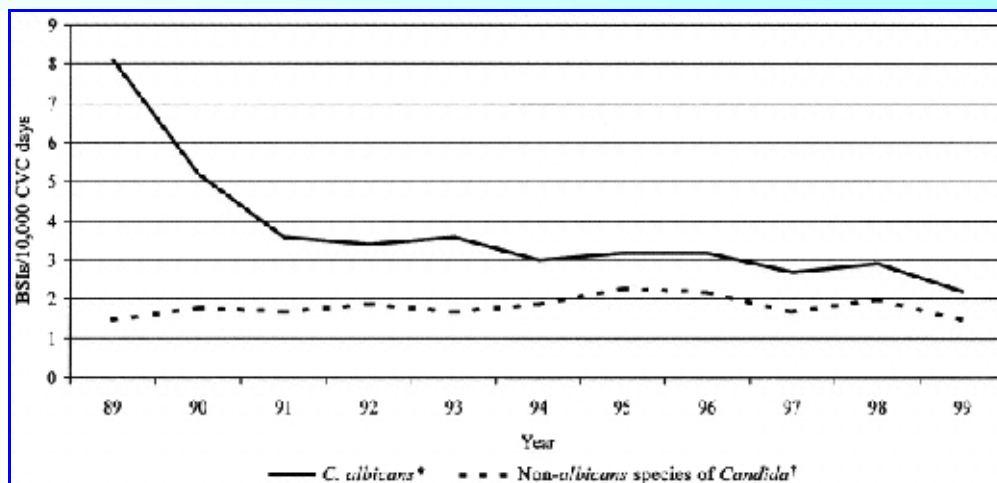


Fig. 2.- Incidencia de infección hematógica adquirida en el hospital por *C. albicans* y especies no *albicans* de *Candida*. (Trick y colaboradores).

De los estudios epidemiológicos realizados surgen tres grupos poblacionales en riesgo de adquirir una candidiasis sistémica:

1.- Los pacientes quirúrgicos debilitados con una o dos semanas de hospitalización que han recibido antibióticos de amplio espectro y alimentación parenteral, y han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos que alteran la integridad del aparato digestivo;

2.- Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas y granulocitopenia que han recibido terapéutica antineoplásica y antibióticos, y que han presentado un período prolongado de neutropenia; y

3.- Los pacientes con inmunosupresión de otro origen, en particular los portadores de infección con el virus VIH y los sometidos a trasplante de órganos.

En el grupo particular de pacientes no neutropénicos en UTI se ha constatado que a pesar que la colonización micótica es detectada frecuentemente, las micosis invasivas son raras, aun luego de una larga estadía en la unidad. En este sentido, en el estudio multicéntrico de Petri y col. se constató colonización micótica en el 64% de los pacientes, pero sólo el 2% de los mismos presentaron una micosis invasiva. La mortalidad de la micosis invasiva, aun con tratamiento antimicótico, fue elevada; pero la mortalidad en los pacientes con colonización no se incrementó en forma significativa con respecto a la de los pacientes no colonizados.

## FACTORES PREDISPONENTES

La conversión de *Candida* de un comensal sin significación en un patógeno grave e incluso mortal exige el cumplimiento de varias premisas, a saber:

1.- Depresión de la flora bacteriana normal con crecimiento exagerado del hongo (aumento de la colonización fúngica), usualmente atribuible al empleo de antibióticos.

2.- Establecimiento de una puerta de entrada a la circulación, a través de la piel o mucosas, tracto gastrointestinal o catéteres endovenosos.

3.- Depresión de los mecanismos de defensa inmunológica e inhibición de la respuesta inflamatoria normal, permitiendo la diseminación y proliferación en los tejidos y órganos profundos.

El aumento de la frecuencia de infecciones generalizadas por *Candida* es real. Hay una serie de factores involucrados en este aumento, que se citan en la Tabla 1.

Tabla 1.- Factores de riesgo para candidemia y candidiasis diseminada.

*Enfermedades predisponentes*

Granulocitopenia \*  
Trasplante de órganos  
Traumatismo grave  
Enfermedades hematológicas malignas  
Neoplasias sólidas  
Quemaduras  
Cirugía mayor  
Diabetes mellitus  
Infección por HIV  
Pancreatitis  
Insuficiencia renal aguda y crónica

*Factores de riesgo asociados*

Líneas vasculares centrales \*  
Empleo de corticoides  
Empleo de antibióticos de amplio espectro \*  
Tiempo de estadía en UTI \*  
Nutrición parenteral  
Quimioterapia  
Hospitalización prolongada  
Infección bacteriana previa  
Hemodiálisis \*  
Colonización por *Candida* \*  
Cateterización vesical

\* Factores de riesgo independientes para candidiasis diseminada en un análisis de regresión logístico múltiple.

Existen dos grupos de pacientes que se encuentran en riesgo aumentado de desarrollar candidemia sistémica: los neutropénicos y los pacientes quirúrgicos graves. Los factores predisponentes varían en cada grupo, y se han descrito en este sentido, factores particulares para cada situación. Así, en el estudio epidemiológico de Petri y colaboradores, el factor predisponente más importante para el desarrollo de micosis invasiva en pacientes no neutropénicos en terapia intensiva fue la demostración clínica de una peritonitis evolutiva. Los factores de riesgo en los pacientes neutropénicos, por su parte, son la duración de la neutropenia, la presencia de disrupción mucosa por quimioterapia, la presencia de catéteres intravasculares, los cursos repetidos de antibióticos de amplio espectro, el empleo de regímenes inmunosupresores potentes y la presencia de colonización del tracto gastrointestinal, la orofaringe, el tracto genitourinario o la piel.

La revisión de Solomkin también establece que el antecedente de infección intraabdominal es el factor de riesgo más importante en pacientes quirúrgicos; siendo otros factores

la cateterización urinaria, la nutrición parenteral, la hemodiálisis, la presencia de diarrea o candiduria, un APACHE II elevado, una bacteriemia previa y la presencia de quemaduras extensas.

Savino y colaboradores documentaron tres variables fácilmente mensurables que colocan a los pacientes en un mayor riesgo de adquisición de una candidiasis: una gravedad moderada de enfermedad (APACHE II >10); dependencia de ARM por más de 48 horas y el empleo de múltiples antibióticos. Este estudio establece que muchos enfermos en terapia intensiva, aún cuando no estén gravemente enfermos, están en riesgo de adquisición de colonización o infección por hongos.

La colonización por *Candida* spp es el factor de riesgo principal para la infección en muchas series en las cuales esto ha sido explorado. Varios elementos soportan el concepto que la colonización por *Candida* es un prerequisite para la infección subsecuente. No existe una definición generalmente aceptada de colonización micótica significativa, como tampoco del número de sitios o de la concentración de organismos requeridos. Sin embargo, una serie de estudios han sugerido que existe una alta incidencia de candidemia en pacientes con múltiples sitios colonizados. En este sentido, la colonización con *Candida* se ha definido por la presencia de especies del hongo en tres o más muestras obtenidas del mismo o diferentes sitios no estériles del organismo en al menos dos días consecutivos de evaluación. Aunque los cultivos de vigilancia han demostrado tener cierto valor, su mayor importancia es en su valor predictivo negativo (94-100%), es decir que en ausencia de colonización micótica, la infección será muy rara.

Pittet y colaboradores establecieron que las características que diferencian a los pacientes que desarrollan infección por *Candida* de los que no la presentan son: el score APACHE II a la admisión, la duración de la exposición a los antibióticos antes de la colonización o infección, y la intensidad de la colonización. Con respecto a los antibióticos, aunque potencialmente cualquiera puede predisponer a la infección micótica, la presión de selección parece ser más pronunciada para las cefalosporinas y las drogas con actividad antianaeróbica. Cuando más amplio es el espectro antimicrobiano y más prolongada la exposición, mayor es el riesgo.

A medida que pasa el tiempo durante una enfermedad crítica, aumenta el riesgo de desarrollar una infección micótica. Los pacientes que presentan una enfermedad aguda grave pero que se recuperan rápidamente están en mucho menor riesgo de desarrollar una infección fúngica que aquellos que comienzan con una severidad similar de enfermedad pero que se recuperan más lentamente, con repetidos episodios de agravamiento durante la recuperación, o que en última instancia fallecen.

Calandra y colaboradores, por último, comprobaron que los factores de riesgo para candidiasis intraabdominal son la presencia de perforaciones gastrointestinales recurrentes, pérdidas anastomóticas, cirugía por pancreatitis aguda, y esplenectomía.

En el estudio NEMIS sobre infección por *Candida* en pacientes internados en UTI quirúrgicas se comprobó que los factores de riesgo independientes en un estudio de multivariancia fueron la presencia de cirugía previa, insuficiencia renal aguda, y recepción de nutrición parenteral. En los pacientes que fueron sometidos a cirugía, además de los factores precedentes se encontró un riesgo aumentado en aquellos portadores de un catéter de triple lumen. La recepción de medicación antifúngica se asoció con una disminución significativa del riesgo.

En 1997, una conferencia de consenso (Edwards y colaboradores) identificó varios factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección nosocomial por *Candida* en pacientes no neutropénicos. Los pacientes de mayor riesgo fueron identificados como aquellos que tenían catéteres endovenosos, que habían sido sometidos a cirugía abdominal complicada, los que recibían hiperalimentación parenteral, los que recibían tratamiento antibiótico por más de 14 días, y aquellos que presentaban aislamiento de *Candida* de más de dos sitios. El panel de expertos consideró que este grupo de pacientes eran candidatos apropiados para terapia antifúngica profiláctica.

## PATOGENIA

### Infección endógena

*Candida albicans* está presente frecuentemente como parte de la microflora del tracto gastrointestinal o de la orofaringe de los sujetos normales. Las alteraciones en los mecanismos de defensa conducen a un sobrecrecimiento del hongo. La hospitalización, la diabetes, los traumas y las enfermedades que deprimen la respuesta inmune se asocian con colonización. La supresión de la flora bacteriana normal en el tracto gastrointestinal por los antibióticos de amplio espectro también conduce a la proliferación del hongo. Este no produce infección sistémica en los sujetos por otra parte sanos, pero en los pacientes críticos puede dar lugar a enfermedades graves.

La colonización por *Candida* probablemente sea un requisito para la infección invasiva; en los pacientes neutropénicos con hemopatías malignas, la colonización de alta densidad conduce a la candidemia. En los pacientes no neutropénicos, la candidemia es precedida por la colonización o por la infección local con una cepa idéntica, y también se ha demostrado la diseminación a partir de la cavidad abdominal hacia otros lugares del organismo antes del desarrollo de candidemia.

El acceso de *Candida* al torrente circulatorio se puede producir por las siguientes vías:

*Digestiva.* Las especies de *Candida* son habitantes comunes de la orofaringe y del esófago, hallándose en el 15% de los sujetos sintomáticos no hospitalizados y hasta en el 45% de los pacientes hospitalizados. Los pacientes quirúrgicos que reciben antibióticos muestran un gran aumento tanto en la frecuencia de la colonización oroentérica como en la densidad de la colonización.

En los pacientes quirúrgicos, la candidiasis sistémica se produce a partir de una injuria inicial que suprime la inmunidad mediada por células, y en combinación con la terapéutica antimicrobiana de amplio espectro, facilita el sobrecrecimiento de *Candida* en la luz del aparato digestivo. La activación de los mecanismos de virulencia del hongo facilita su adherencia a la superficie endotelial. En presencia de cualquier grado de lesión de la mucosa, particularmente frecuente luego de distintas formas de isquemia tisular o por lesión farmacológica en el caso del empleo de quimioterapia, se produce la penetración en la submucosa. La supresión subsecuente de la actividad migratoria y microbicida de los neutrófilos determina la diseminación de la infección.

*Venosa.* Esta vía de inoculación se ha hecho importante a partir del empleo sistemático de catéteres endovenosos. El origen de la contaminación de los catéteres puede ser endógeno, a través de la fijación al mismo del hongo durante una candidemia transitoria de origen intestinal; o exógeno, a partir de la piel, convirtiéndose el catéter en fuente de origen de la candidemia. Se admite que la descarga de hongos en la circulación puede ser indefinida mientras no se retire el catéter contaminado.

*Urinaria.* La infección del tracto urinario inferior y la pielonefritis por *Candida* se consideran en general de origen retrógrado, a partir de la uretra. Existe, sin embargo, un número considerable de infecciones candidiásicas del tracto urinario originadas en una diseminación sistémica del hongo.

### **Infección exógena**

*Adquisición nosocomial.* Si bien tradicionalmente la infección candidiásica se ha considerado como de origen endógeno, una serie de estudios han permitido sugerir que, en ciertas circunstancias, y en particular en las Unidades de Terapia Intensiva preferentemente pediátricas y en las unidades oncológicas, la candidiasis podría tener un origen nosocomial. El aislamiento de cepas idénticas de *C.albicans* en pacientes que están en contacto espacial y temporal sugiere que la ruta mayor de transmisión es el contacto indirecto entre los mismos, siendo el mecanismo más importante de transmisión el transporte por las manos del personal. La epidemiología de la adquisición nosocomial de *C.albicans* sería similar a la de los estafilococos meticilino-resistentes, enterococos multiresistentes y gérmenes Gram negativos.

## **FORMAS CLÍNICAS DE INFECCIÓN**

La *Candida* produce un espectro de infecciones que pueden ser clasificadas como cutáneas, mucosas o invasivas (Fig. 3). En un consenso reciente (Ascioglu y colaboradores) se propuso una definición de las infecciones micóticas invasivas en pacientes inmunocomprometidos en tres categorías: infección probada, probable o posible. La definición se basa en el análisis de factores del huésped, de las manifestaciones clínicas y de los resultados micológicos. En la Tabla 2 se indican las formas más características de infecciones por *Candida spp*. La clasificación propuesta tiene implicancias terapéuticas (ver más adelante).

*Candidemia.* La candidemia se define como el aislamiento de cualquier especie patógena de *Candida* de al menos un espécimen de hemocultivo. Se debe especificar si la candidemia se asocia o no con un catéter endovenoso, si se presenta en un paciente neutropénico o no, y si se asocia o no con síntomas clínicos de infección (fiebre, escalofríos), o manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica.

Un paciente con múltiples cultivos positivos se debe considerar como portador de una candidiasis invasiva probada aún en ausencia de síntomas.

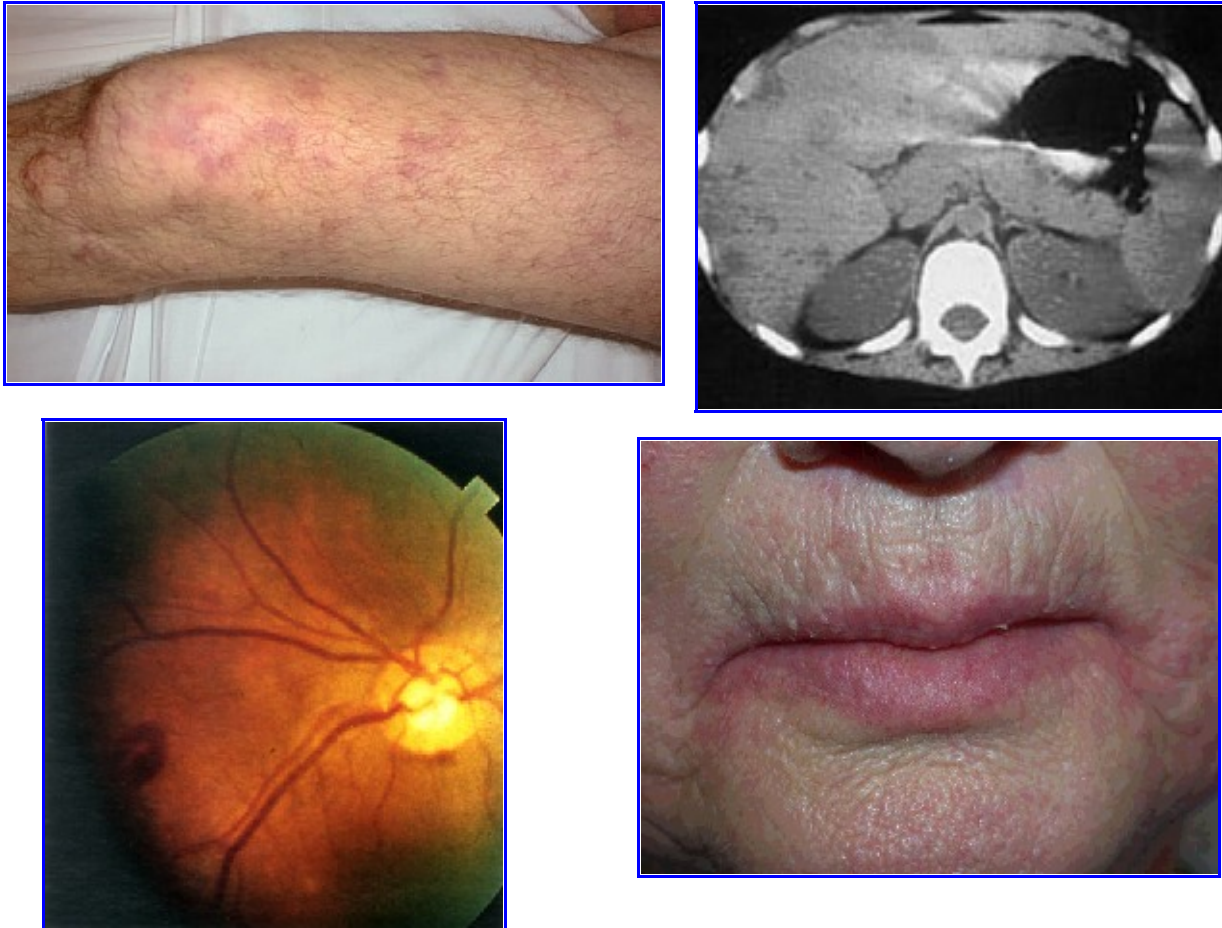


Fig. 3.- Distintas manifestaciones de infecciones por *Candida*. Lesiones cutáneas en candidiasis diseminada, candidiasis hepatoesplénica, fondo de ojo con retinitis por *Candida*, y queilitis angular.

*Candidemia asociada con catéter.* El origen más frecuente de infección en adultos y en neonatos en terapia intensiva es un catéter intravascular. Tanto la contaminación de la entrada del catéter como la diseminación clínicamente inaparente a partir del intestino puede conducir a la infección del catéter. La candidemia asociada con catéter se define como una candidemia en un paciente con un catéter endovenoso que no tiene ningún otro sitio obvio de origen de la infección, luego de una estricta evaluación clínica y de laboratorio. Si el catéter es retirado, se debe obtener un cultivo semicuantitativo de la punta de  $> 15$  UFC por la técnica de Maki o un cultivo cuantitativo de

>  $10^3$  UFC por la técnica de sonicación. Si el catéter se deja en plaza, un retrocultivo con una concentración de *Candida spp.* de al menos 10 veces mayor que la concentración obtenida simultáneamente de sangre periférica indicaría que el catéter es el origen de la candidemia.

Tabla 2.- Tipos de infecciones candidiásicas (Pittet D.)

*Infecciones hematógenas*

Candidemia  
Endoftalmitis  
Infección relacionada con catéteres  
Flebitis supurada  
Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos  
Formación de múltiples abscesos  
Endocarditis y pericarditis  
Artritis y osteomielitis  
Meningitis  
Candidiasis hepatoesplénica

*Infecciones no hematógenas*

*Infecciones superficiales*  
Candidiasis orofaríngea  
Candidiasis cutánea  
Vaginitis  
*Infecciones profundas*  
Peritonitis y abscesos intraabdominales  
Cistitis, pielitis, pielonefritis  
Candidiasis esofágica  
Traqueobronquitis

*Candidiasis aguda diseminada.* Se considera que un paciente con infecciones de múltiples órganos no contiguos con *Candida spp.* es portador de una candidiasis aguda diseminada adquirida a través de una diseminación hematógena. El organismo debe ser identificado histológicamente y o por cultivo de al menos un órgano interno con evidencias clínicas, patológicas o micológicas de infección en al menos otro órgano.

En los pacientes no neutropénicos que mueren con candidiasis, los órganos más frecuentemente involucrados son el cerebro, corazón, riñón y ojos, donde el hongo produce microabscesos, y menos frecuentemente, granulomas no caseificados. Esta enfermedad microscópica multifocal explica la ausencia de hallazgos de localización a pesar de la progresiva disfunción orgánica que se puede observar.

Los pacientes en los cuales se desarrolla este proceso habitualmente presentan una enfermedad grave. Muchos de ellos tienen una enfermedad crónica severa, que se caracteriza por neutropenia o debilitamiento general, o han sido sometidos a una gran cirugía o han sufrido un trauma mayor. Presentan al menos un catéter endovenoso y otros dispositivos invasivos: intubación endotraqueal, catéteres vesicales, tubos de drenaje. Hasta el 50% de los pacientes tienen una bacteriemia que precede o es concomitante con la fungemia. Por lo común han recibido antibióticos de amplio espectro; y tienen hiperglucemia debido a diabetes, nutrición parenteral o administración de corticoides. La neutropenia, los antibióticos y los corticoides son una potente combinación que predispone al desarrollo de la infección por *Candida*. Frecuentemente el hongo se cultiva de múltiples sitios del organismo.

Habitualmente no existe un cuadro clínico característico que permita el diagnóstico de infección diseminada por *Candida*. El cuadro de presentación habitual puede ser indistinguible de la bacteriemia, con comienzo agudo de fiebre alta, escalofríos, taquicardia, taquipnea e hipotensión, que progresa rápidamente al shock séptico. Por otra parte, la única manifestación puede ser una

febrícula persistente. Generalmente el cuadro clínico queda encubierto por el de la enfermedad de base.

La signología clínica de la candidiasis sistémica no es característica. En ocasiones, la única manifestación es un síndrome febril persistente en un paciente que se deteriora y que no responde al tratamiento con antibióticos, y en quien se obtienen cultivos reiteradamente negativos. Como muchos pacientes presentan una bacteriemia previa, es difícil determinar el momento de comienzo de la infección micótica. Cualquier patente febril es posible, incluso la hipotermia. Es importante tener presente que la administración de corticoides puede suprimir la respuesta febril en la candidemia. Se admite que la fiebre está presente en el 80% de los casos y la leucocitosis en más del 50%.

En el pulmón, la dicotomía colonización/infección surge de evidencias tanto clínicas como de estudios de autopsia. La neumonía por *Candida* parece existir como dos condiciones muy diferentes. Una es secundaria a la diseminación hematógena con tropismo selectivo por los vasos sanguíneos. Esta probablemente sea una neumonía candidiásica verdadera, con invasión del parénquima pulmonar. En la otra variante, la colonización por *Candida* de la orofaringe y del tracto gastrointestinal se puede extender al pulmón, llenando los alvéolos, de modo que los especímenes endobronquiales serán positivos, sin que existan evidencias clínicas ni patológicas de neumonía. Los estudios clínicos soportan esta distinción. Dos estudios investigaron la relevancia clínica de los especímenes positivos de origen traqueal o a partir de fluido de lavado broncoalveolar, o de biopsias transbronquiales en pacientes en UTI que recibieron ventilación mecánica por más de dos días, no demostrando evidencia de candidiasis invasiva. En la mayoría de los pacientes, las biopsias pulmonares o los especímenes de autopsia demuestran colonización traqueobronquial sin evidencias de candidiasis invasiva a pesar de los cultivos positivos. Estos datos evidencian la escasa correlación entre los aislamientos de *Candida* (colonización) y la candidiasis pulmonar invasiva. Por ello, los criterios diagnósticos habituales de neumonía nosocomial no parecen ser aplicables a la candidiasis pulmonar. Es común el aislamiento de *Candida* del tracto respiratorio de pacientes críticos en asistencia mecánica respiratoria sin factores de riesgo para inmunodepresión, siendo difícil de interpretar. Por otra parte, no existen estudios que determinen que la terapéutica profiláctica o el tratamiento empírico sea beneficioso en los pacientes no neutropénicos, en asistencia respiratoria mecánica con especímenes respiratorios positivos para *Candida*.

La endoftalmitis por *Candida* ocurre en el 19% de los pacientes con fungemia persistente, por lo que es altamente recomendable que todo paciente con candidemia sea sometido a un examen oftalmológico completo para descartar el compromiso ocular. La endoftalmitis habitualmente es unilateral y puede ser asintomática o presentarse con anormalidades agudas: escotomas o ceguera súbita. El hallazgo más común en el fondo de ojo es uno o múltiples exudados blanquecinos que representan pequeños abscesos con infiltrados leucocitarios.

Las especies de *Candida* constituyen la causa más frecuente de micosis del sistema nervioso central. Los hallazgos consisten en meningitis, cerebritis difusa con micro y macroabscesos, aneurismas micóticos y hemorragias. Según el sitio de infección, se puede encontrar un cuadro clínico muy variable.

Recientemente se ha insistido en el cuadro clínico característico de fiebre, exantema y mialgias intensas, como manifestación de miositis, en pacientes con leucemia, leucopenia y candidemia.

Las lesiones cutáneas son más frecuentes en los pacientes leucémicos. Alrededor del 10% de los pacientes con enfermedad sistémica tienen lesiones cutáneas, habitualmente nódulos duros, rosados o rojos, únicos o múltiples. La *Candida* se identifica en la dermis por histología y se puede cultivar en la mitad de las biopsias.

La endocarditis causada por *Candida* es infrecuente, pero es posible en presencia de candidemia persistente. La endocarditis es rara en válvulas naturales, asociándose la mayoría de los casos con prótesis valvulares. Los cultivos son positivos en el 70% de los casos. Las vegetaciones tienen a ser grandes y tienen una elevada tendencia a embolizar.

La peritonitis por *Candida* se asocia con la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la perforación intestinal y luego de operaciones intraabdominales. Es frecuente la peritonitis por *Candida*, sola o asociada a distintas bacterias, en pacientes con úlcera péptica perforada. En este caso, es recomendable el cultivo micológico en todo paciente con peritonitis asociada a una perforación de víscera hueca. Calandra y colaboradores consideran que existe una peritonitis por *Candida* cuando este agente es aislado en cultivo puro o mixto en un paciente con un absceso intraabdominal o con una peritonitis postoperatoria, definida por la presencia de fiebre, dolor abdominal, contractura a la palpación, ileo y leucocitosis luego de la cirugía abdominal, y cuya condición clínica no mejora a pesar de un tratamiento quirúrgico y antibacteriano adecuado. Lee y colaboradores, por su parte, recomiendan el tratamiento con fluconazol en forma inmediata al reconocimiento de la presencia de *Candida* en el peritoneo en pacientes con perforación de úlcera péptica.

Existe acuerdo sobre la importancia de *Candida* en el líquido peritoneal en pacientes con peritonitis severa terciaria. La razón para la emergencia de hongos en estos pacientes se desconoce. Los resultados del estudio de Sandven y col. abren la posibilidad de que la ocurrencia de una infección micótica intraabdominal a partir de una perforación o ruptura anastomótica del tracto alimentario sea un factor independiente relacionado con el aumento de la mortalidad y la morbilidad.

Otras localizaciones de *Candida* son el riñón, articulaciones, hígado, pericardio y bazo. Todas estas formas se producen por diseminación hematógena y requieren un tratamiento antifúngico agresivo y prolongado.

*Candidiasis crónica diseminada*. Esta es una forma crónica de infección diseminada conocida también como candidiasis hepatoesplénica. La infección solo se produce en pacientes con períodos de neutropenia prolongada. Esta infección se define por la presencia de:

- 1.- Fiebre de más de dos semanas de duración que no responde a los antibióticos de amplio espectro, y que persiste luego de la recuperación de la neutropenia;
- 2.- Cualquier signo o síntoma abdominal tal como dolor de abdomen superior, ictericia, hepatomegalia y o esplenomegalia;
- 3.- Elevación de las enzimas hepáticas, en especial de la fosfatasa alcalina;
- 4.- Hallazgos anormales en los métodos de diagnóstico por imágenes (ultrasonidos, tomografía axial computada, resonancia

magnética nuclear) consistentes con el cuadro radiológico de la candidiasis diseminada; y 5.- Identificación de *Candida* spp. en los exámenes histológicos o cultivos de tejidos infectados o de sangre.

*Candidiasis urinaria.* La candidiasis urinaria es una de las formas más discutibles de la afectación. Una razón es que es difícil determinar cual es el origen del hongo, ya que el mismo puede provocar enfermedad tanto por la ruta ascendente como hematógena. En un extremo, la candiduria habitualmente representa una colonización o contaminación, siendo especialmente común en los especímenes de orina recogida al azar en la mujer. La colonización asintomática de la vejiga también es frecuente en pacientes con catéteres urinarios, pero rara vez determina manifestaciones clínicas distintas de la piuria. El tratamiento de la infección asintomática puede acelerar el clearance de la candiduria, pero no parece alterar la historia natural del proceso.

En el otro extremo, la candiduria puede ser la clave de una infección significativa de origen hematógena, debido a que el riñón también puede estar infectado. En estos casos, se desarrollan múltiples microabscesos en la corteza, el hongo penetra a través de los glomérulos en los túbulos proximales y de allí es eliminado por la orina.

El diagnóstico de una infección urinaria por *Candida* es muy dificultoso. Ningún estudio ha establecido en forma inequívoca la importancia de la piuria o de los cultivos cuantitativos de la orina en el diagnóstico de infección por *Candida*. Una observación importante es que muchos pacientes con candiduria están asintomáticos, sólo el 4% en las grandes series presentan síntomas sugestivos de infección urinaria. La presencia de piuria es útil, siempre que el paciente no presente un catéter urinario de larga data. Los recuentos cuantitativos tampoco son útiles en pacientes con catéteres vesicales, ya que  $10^3$  ufc/mL puede ser representativo de infección, y  $10^5$  ufc/mL puede sólo representar una colonización. Se ha propuesto que la presencia de pseudohifas puede distinguir la infección de la colonización de la vejiga, pero esto también se ha comprobado que es incorrecto. En definitiva, ningún examen es sensible ni específico para el empleo rutinario.

Como en el caso de la bacteriuria, la candiduria es particularmente importante en presencia de obstrucción, instrumentación, cirugía urológica, trasplante de riñón. La formación de una bola fúngica, que puede ocupar toda la papila renal, puede producirse en presencia de una obstrucción de la pelvis renal o del uréter, en particular en diabéticos. Las formas graves de candidiasis del aparato urinario incluyen la necrosis papilar y los abscesos renales. Estas formas requieren de un tratamiento sistémico. La eliminación de la obstrucción y la remoción de cuerpos extraños tales como cálculos, guías o catéteres también es imprescindible en el tratamiento de las infecciones localizadas significativas.

## LAS NUEVAS CANDIDAS

En adición a su rol fundamental en las infecciones mucosas, las especies de *Candida* también son la causa más frecuente de micosis sistémicas en la actualidad. Como ha ocurrido con la candidiasis mucosa en los pacientes con SIDA, en la década del 90 se produjo un aumento en los casos de fungemia causados por especies de *Candida* no *albicans* (NACS), dentro de las cuales existen especies con una susceptibilidad intrínsecamente disminuida al fluconazol, tal como la

*Candida krusei* y la *Torulopsis glabrata*. En un hospital americano, la proporción de *C. albicans* en los cultivos de sangre disminuyó del 87% en el periodo 1987-1991 al 31% en 1992, luego de la introducción de profilaxis con fluconazol. El resultado del programa SCOPE, un programa nacional de vigilancia de bacteriemias en EE.UU, y del programa internacional SENTRY, conducido durante los periodos 1995-1996 y 1997-1998, respectivamente, indica un crecimiento prominente de NACS, que representan entre el 44 y el 48% de los casos de fungemia. Las distintas especies de *Candida* varían en su incidencia en distintas regiones geográficas; así, la *T. glabrata* es la segunda especie después de *C. albicans* en EE.UU y en Canadá, mientras que la *C. parapsilosis* es la segunda en incidencia en Europa.

En el estudio epidemiológico de Rangel-Frausto y colaboradores que examinó la distribución de los aislamientos de sangre de pacientes en terapia intensiva en seis hospitales regionales, la *C. albicans* fue el patógeno causal en el 48% de las infecciones nosocomiales por *Candida*, distribuyéndose el resto entre *Candida glabrata* (24%), *Candida tropicalis* (19%) y *Candida parapsilosis* (7%). En seis UTI neonatales del mismo estudio, la *C. albicans* fue responsable del 63% de las infecciones, *C. parapsilosis* del 29% y *C. glabrata* del 6%.

Esta modificación ecológica se ha atribuido a un cambio en el manejo de los pacientes, incluido el empleo de inmunosupresión más intensa, el amplio empleo de regímenes antiinfectivos profilácticos y terapéuticos, y la realización de procedimientos invasivos y quirúrgicos tales como el trasplante de médula ósea y la cateterización intravascular. Más recientemente, sin embargo, el cambio se ha acentuado con una mayor incidencia de especies de *Candidas* resistentes a los derivados azólicos, lo que se ha relacionado con la introducción del agente antifúngico fluconazol como profiláctico en múltiples circunstancias (Bodey y col.).

Una serie de estudios plantean la posibilidad que el aumento del uso de los azoles en las UTI quirúrgicas pueda causar una variación en la prevalencia de las especies de *Candida* hacia patógenos más difíciles de tratar, particularmente *C. glabrata* y *C. krusei*. Ello hace que sea muy importante identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de infección, de modo que el tratamiento profiláctico sea dirigido a aquellos con mayor posibilidad de ser beneficiados, evitando a su vez la proliferación de especies resistentes que podría resultar del sobreuso de la terapia antifúngica.

La *C. tropicalis* se ha convertido en un patógeno significativo. En una serie de 82 pacientes neoplásicos evaluados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 25 presentaron infección por *C. tropicalis*. La misma es altamente virulenta en pacientes granulocitopénicos. La recuperación de *C. tropicalis* de una localización mucosa en cultivos de vigilancia en un paciente febril neutropénico se asocia con una alta probabilidad de progresión a la forma invasiva. La candidiasis aguda invasiva asociada con shock séptico, lesiones cutáneas y compromiso multiorgánico ocurre más frecuentemente con *C. tropicalis* que con otras especies. Algunos autores han descrito un cuadro caracterizado por fiebre, rash cutáneo, lesiones cutáneas y mialgias en pacientes con infección por este hongo.

La *C. parapsilosis* ha emergido como un patógeno nosocomial, teniendo una frecuente asociación con la nutrición parenteral y con los dispositivos protésicos. En este sentido, se admite que *C. parapsilosis* es la única especie de *Candida* claramente asociada con candidiasis hematógena originada en catéteres endovenosos. Con excepción de la endocarditis y las infecciones neonatales, tanto la diseminación visceral como la mortalidad son menores con *C. parapsilosis* que con otras

especies de *Candida*. El hongo es sensible *in vitro* a anfotericina, 5-fluocitosina y derivados azólicos.

La *C.krusei* ha sido recientemente reconocida como un patógeno en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades malignas y en receptores de trasplante de médula ósea. Los hallazgos clínicos de pacientes con *C.krusei* son similares a los informados con *C.tropicalis*, incluyendo la asociación de fiebre, rash y mialgias. En la mayoría de los casos se produce enfermedad diseminada o invasiva. La mayoría de los pacientes son neutropénicos y más de la mitad de los mismos han recibido terapéutica citotóxica o antimicótica con derivados azólicos, o profilaxis antimicrobiana con quinolonas, y tienen evidencias de alteraciones de la mucosa gastrointestinal antes del desarrollo de la fungemia. La mortalidad global es del 48%. Los pacientes tratados con anfotericina B tienen mejor sobrevida que los no tratados, debiendo tenerse presente la resistencia nativa de *C.krusei* a los derivados azólicos.

La *C.glabrata* se ha convertido en un agente infeccioso frecuente en pacientes con neoplasias no hematológicas. Es responsable, en algunos centros, de hasta el 10% de las infecciones micóticas. La mortalidad es elevada (80%). Las manifestaciones clínicas incluyen esofagitis, endometritis, cistitis, infecciones de las heridas operatorias, pielonefritis, neumonía y o fungemia. El hallazgo más característico en los tejidos es la proliferación en áreas de necrosis, produciendo un infiltrado inflamatorio crónico moderado. Tanto la anfotericina como la fluocitosina son agentes terapéuticos efectivos, estando asociada la elevada mortalidad con el retardo en la terapéutica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial entre colonización micótica e infección invasiva continúa siendo el mayor desafío para los especialistas en los pacientes inmunodeprimidos.

La evaluación inicial de los pacientes candidémicos comprende la detección de hipertermia, signos de sepsis o enfermedad diseminada, neutropenia, otras evidencias de inmunodepresión o cirugía reciente. Se acepta que cuanto mayor es el número de hemocultivos positivos, mayor es la significación de este hallazgo.

Aunque un hemocultivo aislado positivo para *Candida* puede reflejar una contaminación, no es apropiado asumir esta eventualidad en los pacientes neutropénicos, en los cuales el valor predictivo de enfermedad de un único hemocultivo positivo excede el 80%. No disponer un tratamiento en esta eventualidad puede producir secuelas desastrosas. Una interpretación similar parece ser razonable en otros pacientes inmunodeprimidos y de alto riesgo, en especial después de una operación mayor.

Si bien es obvio que no todos los cultivos de sangre positivos para *Candida* son indicativos de infección diseminada, un problema mayor es la dificultad para cultivar el hongo en la mayoría de los pacientes con candidiasis diseminada, lo cual alcanza hasta al 50% de los casos. Este hecho tiene como consecuencia un retardo considerable en el diagnóstico y en el inicio de la terapéutica. La disponibilidad reciente de una técnica de lisis centrifugación ha dado por resultado un incremento del 10 al 20% en la positividad de los hemocultivos en pacientes con candidemia.

Por fin, es de destacar que del 40 al 60% de los pacientes con *Candida* en el hemocultivo presentan infecciones bacterianas concomitantes, lo cual contribuye a dificultar aún más la adecuada interpretación de la fungemia.

Los cultivos obtenidos a partir de líquido cefalorraquídeo, pleural, pericárdico o articular, siempre que pueda descartarse razonablemente una contaminación, establecen por si mismos el diagnóstico de infección de tejidos profundos por *Candida*. A partir del trabajo de Solomkin y colaboradores, se acepta que el aislamiento de *Candida* de abscesos abdominales o del líquido peritoneal debe considerarse significativo.

El aislamiento a partir de otros fluidos, como esputo, heces, exudado faringeo, lesiones cutáneas superficiales o exudados de heridas operatorias, carece de valor considerado aisladamente. Sin embargo, la coexistencia de hemocultivos positivos y *Candida* en otros aislamientos se ha correlacionado positivamente con diseminación, siendo esta situación indicativa de tratamiento.

Pittet y colaboradores realizaron un estudio en pacientes quirúrgicos críticos con el fin de evaluar el rol de la colonización por *Candida* en el desarrollo de subsecuente infección. Se estableció un índice de colonización diariamente, calculado como la relación entre el número de sitios colonizados con idéntica cepa en relación al número total de sitios evaluados. Los sitios orgánicos evaluados incluyeron exudado faringeo, aspirado traqueal o esputo, sitios de drenaje, orina, heridas si existían, sitios de catéter intravenoso, aspirado gástrico y materia fecal o exudado rectal. Se comprobó que el índice de colonización difería significativamente entre los pacientes colonizados y los infectados (0,47 vs 0,70); estableciendo que un umbral de  $\geq 0,5$  identificaba adecuadamente a los pacientes infectados. Todos los pacientes que desarrollaron infección alcanzaron este umbral un promedio de seis días antes de la documentación de la candidiasis.

Ya se han descrito los procedimientos para establecer si en los pacientes con catéteres endovenosos la candidemia está relacionada con el mismo.

Al momento actual, la serología no ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de la candidiasis sistémica. La mayoría de los pacientes susceptibles a la infección micótica son incapaces de producir anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica.

Se han desarrollado técnicas de detección de antígenos circulantes. El antígeno más investigado en la candidiasis es la manosa, polisacárido termoestable de la pared celular. Utilizando técnicas de RIA o de ELISA la especificidad es alta en la candidiasis diseminada, pero la sensibilidad es baja (29 al 65%). Otra técnica permite la detección de una glicoproteína termoestable inespecífica del hongo con la aglutinación de partículas de látex (Cand-Tec). Utilizando un punto de corte de 1:8 la técnica es altamente específica (80%) pero poco sensible (19-46%), en especial en pacientes inmunosuprimidos con enfermedad diseminada.

Recientemente, Odabasi y col., utilizaron la detección del componente  $\beta$ -D-glucan de la pared del hongo para el diagnóstico de infección micótica invasiva. La positividad del test puede preceder al desarrollo de la enfermedad clínica, en particular en pacientes de alto riesgo. En el estudio de los autores, la presencia de valores superiores a 60 pg/mL en pacientes con leucemia mieloide o enfermedad mieloproliferativa precedió en 10 días a las manifestaciones clínicas de candidemia generalizada.

Ahmad y col. han descrito el empleo de una técnica de PCR para el diagnóstico de la candidemia. Utilizaron marcadores universales y específicos de especie para la detección de especies de *Candida* en especímenes de suero. La técnica utilizada resultó ser específica y más sensible que los cultivos para la detección de especies de *Candida* en estos especímenes.

## MORBIMORTALIDAD

La mortalidad por candidiasis, no asociada con infección por VIH, aumentó hasta llegar a su máximo en el año 1989. A partir de allí, la incidencia disminuyó en un 50%, pero aun así se mantiene elevada. En contraste, la mortalidad por aspergillosis ha aumentado en forma continua, alcanzando su máximo en 1995 con una incidencia de 0,42 muertes por 100.000 habitantes en EE.UU. Esto representa un aumento en la mortalidad del 357% a partir de 1980 (Fig. 4).

Varios estudios han documentado la morbilidad y mortalidad de las infecciones por *Candida*. En un estudio de Fraser y colaboradores, la mortalidad total fue del 57% en pacientes médico-quirúrgicos con candidemia; 88% de las muertes fueron atribuidas directamente a la infección. En el estudio de Wey y colaboradores, la mortalidad cruda para los pacientes candidémicos fue del 57%, comparada con el 19% de los pacientes control, lo cual permite inferir una mortalidad atribuible del 38%. En un estudio prospectivo en pacientes críticos con significativa colonización por *Candida spp.*, la mortalidad cruda de los que desarrollaron infección candidiásica severa fue del 55%, comparada con el 11% de los pacientes que permanecieron colonizados pero no desarrollaron infección. En el estudio de Leleu y colaboradores, por su parte, los pacientes con infección sistémica por *Candida* presentaron una mortalidad cruda del 56%, en comparación con una mortalidad en el grupo control del 25%, lo cual constituye un exceso de mortalidad, o mortalidad atribuible de los pacientes infectados del 31%. En el estudio de Garbino y colaboradores (2002), un tercio de todos los pacientes con candidemia murió como resultado directo de la infección, un tercio como consecuencia de la enfermedad de base, y el resto sobrevivió a la hospitalización y a la infección. La mortalidad global a los 30 días para los pacientes con candidemia fue del 44%, con la mayor incidencia en los mayores de 65 años. Charles y colaboradores, por su parte, evaluando una cohorte de 51 pacientes en un periodo de 10 años, comprobaron que la mortalidad global alcanzó al 60,8%. Comprobaron una significativa diferencia entre los pacientes médicos y quirúrgicos, puesto que la incidencia de muerte fue del 85,0% y 45,2%, respectivamente. Por último, en la base de datos del Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), se comprobó que en pacientes con candidiasis invasiva y no invasiva, tratados con anfotericina B liposomal, la respuesta favorable alcanzó al 60 al 70%, independientemente de la especie de *Candida*.

Los factores que se asocian con una mala evolución de los pacientes con candidiasis incluyen la edad avanzada, la presencia de especies de *Candida* distintas de *C. parapsilosis*, y la permanencia de un catéter intravenoso. Este hallazgo confirma que deben ser removidos los catéteres intravenosos en los pacientes con candidemia.

En la Fig. 5 se puede comprobar la incidencia relativa de las distintas especies de *Candida* y la mortalidad asociada en 1980 aislamientos hematógenos del hongo, en un gran estudio reciente realizado en múltiples hospitales de EE.UU. (Wisplinghoff y col.).

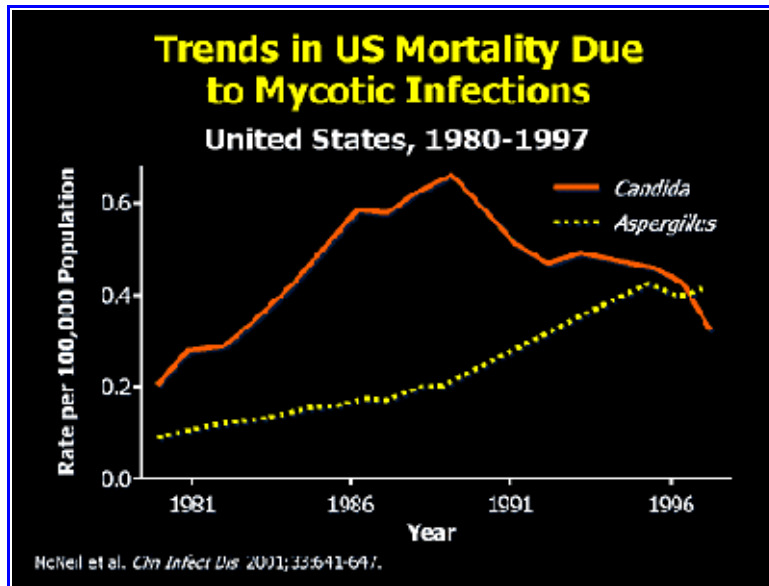


Fig. 4.- Mortalidad por infecciones micóticas en EE.UU.

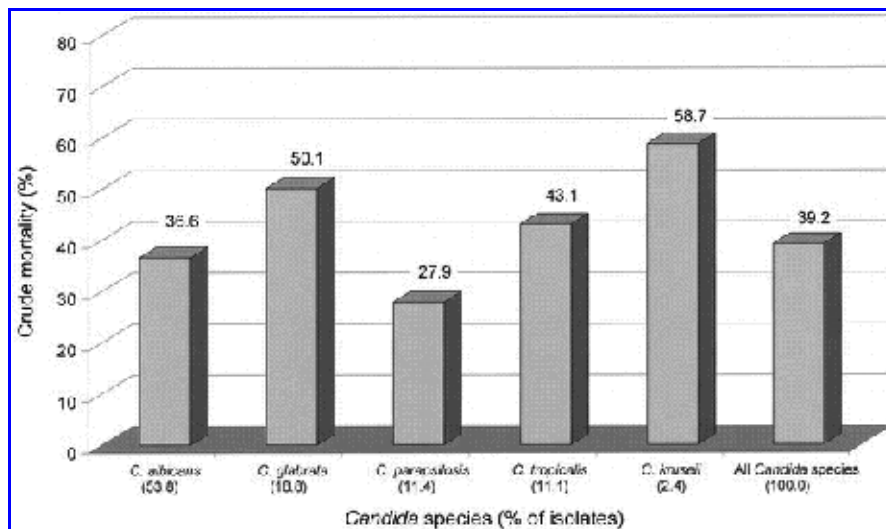


Fig. 5.- Distribución de especies de *Candida* en 1890 casos de infección hematogena por *Candida* y mortalidad cruda asociada (Wisplinghoff y col., *Clin Infect Dis* 39:309-2004)

## PROFILAXIS

Debido a la elevada frecuencia de infección nosocomial por *Candida*, se han realizado numerosos ensayos para prevenir su aparición. Las estrategias de prevención han estado dirigidas a varios grupos de pacientes, incluyendo neutropénicos, pacientes críticos quirúrgicos, pacientes sometidos a trasplante de órganos y otros.

En la década de 1980 se generalizó el empleo de profilaxis con triazoles en los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia o por el tratamiento de condicionamiento antes del trasplante de médula ósea. Un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados, incluyendo más de 7.000 pacientes, mostró que la profilaxis reduce el empleo de terapéutica antimicótica parenteral, la incidencia de infecciones superficiales e invasivas micóticas, así como la mortalidad relacionada con infección micótica. Estos efectos fueron más pronunciados en pacientes con enfermedades malignas y neutropenia prolongada, y en los recipientes de trasplante de células madre hematopoyéticas. En paralelo, se comprobó un aumento en la proporción de aislamientos de *Candida* no albicans. En particular, la incidencia alcanzó al 50% en algunos centros de cáncer a partir de 1990. Un evento similar se informó en pacientes VIH que recibían profilaxis con azoles para prevenir la esofagitis candidiásica. Los efectos de este cambio epidemiológico han suscitado considerable debate, “pero comparado con los beneficios de la profilaxis, este cambio, sin embargo, es de importancia limitada” (Eggimann y col., 2003).

Existe una evidencia satisfactoria en el sentido que la profilaxis primaria con fluconazol 400 mg/día reduce la incidencia de infecciones micóticas invasivas y la mortalidad en recipientes de trasplante alogénico de médula ósea y en recipientes de trasplante de células progenitoras. En los pacientes tratados con quimioterapia convencional, la profilaxis con fluconazol 400 mg/día no ha sido recomendada con igual nivel de evidencia. Las dosis por debajo de 400 mg/día no se ha probado que sean efectivas como profilaxis antimicótica en este grupo de pacientes.

En los pacientes quirúrgicos graves es muy escasa la información existente respecto a la eficacia de la profilaxis antimicótica. Es probable que sólo una fracción de los pacientes en terapia intensiva sean candidatos para la profilaxis, debiendo realizarse una adecuada selección de los pacientes que la puedan requerir para maximizar los beneficios de esta terapia. Los principales aspectos negativos de la profilaxis son la posible selección de cepas resistentes y la toxicidad relacionada con la droga utilizada. Recientemente, Shorr y col. completaron un metaanálisis de los estudios destinados a evaluar la profilaxis antimicótica con fluconazol en pacientes críticos quirúrgicos. A pesar de que el número de ensayos bien randomizados es escaso, y no se reconoce una dosis única efectiva, el fluconazol parece reducir significativamente el riesgo de infección candidal. Sin embargo, esto no parece estar asociado con una mejoría de la sobrevida, y los datos son insuficientes para establecer el impacto de la estrategia de profilaxis en la utilización de recursos. A resultados similares llega un metaanálisis realizado por Ho y col.

Recientemente fue evaluado el valor de la profilaxis con azoles en pacientes con trasplante hepático, grupo con la más elevada incidencia de infecciones fúngicas. En un estudio randomizado se incluyeron 212 pacientes que recibieron fluconazol, 400 mg/día o placebo por 10 semanas luego del trasplante. La colonización micótica aumentó en el grupo placebo del 60 al 90%, y disminuyó en el grupo de fluconazol del 70 al 28%. Tanto las infecciones fúngicas superficiales como invasivas fueron menos frecuente en el grupo tratado con fluconazol (9%) que en el grupo placebo (51%). Adicionalmente, el fluconazol previno la mayoría de las infecciones por *Candida*, excepto por *C.glabrata*. Como era de esperar, los pacientes tratados con fluconazol tuvieron niveles más elevados de ciclosporina y una mayor incidencia de efectos neurológicos colaterales, incluyendo cefaleas, temblores y convulsiones. Aunque la mortalidad global fue la misma, la mortalidad por infección micótica fue menor en el grupo tratado con fluconazol (2%) que en el grupo placebo (13%).

En otro estudio Eggimann y colaboradores comprobaron que el fluconazol en dosis de 400 mg/día/IV fue eficaz para prevenir la colonización con *Candida* y redujo la frecuencia de candidiasis invasiva en pacientes quirúrgicos con alto riesgo de desarrollar candidiasis abdominal (pacientes con perforaciones gastrointestinales recurrentes o pérdidas anastomóticas). La droga también previno la diseminación hematógena del hongo.

Pelz y colaboradores evaluaron un grupo de 260 pacientes con posibilidad de estadía de más de tres días en UTI. La probabilidad de candidiasis invasiva al día 14 fue del 0,40 en el grupo placebo contra el 0,13 en el grupo tratado con fluconazol.

Garbino y colaboradores, por su parte, evaluaron la efectividad de adicionar fluconazol en un régimen de decontaminación selectiva intestinal para prevenir las infecciones candidiásicas en un grupo seleccionado de pacientes ventilados mecánicamente. Los resultados demostraron que la profilaxis con fluconazol en este grupo de pacientes críticos disminuye la incidencia de infección por *Candida*, en particular la candidemia.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO

Dada la alta mortalidad asociada con la candidemia, la terapéutica antifúngica empírica precoz debe ser considerada en pacientes que se encuentran en riesgo de infección por *Candida*. En pacientes con sospecha de infección por *Candida*, no se deben esperar los resultados positivos de los hemocultivos para iniciar la terapéutica. Utilizando la información obtenida a partir de la condición clínica del paciente, la presencia de factores de riesgo para infección y la intensidad de la colonización por *Candida* reconocida en los cultivos de seguimiento, se debe estimar el riesgo de infección y establecer el tratamiento en función de ello.

Aunque no existen datos de estudios clínicos controlados sobre la terapéutica empírica precoz, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy recientemente publicó recomendaciones para el manejo de las infecciones profundas por *Candida* en los pacientes quirúrgicos y en UTI. El informe sugiere que la terapéutica empírica puede ser útil en pacientes de alto riesgo. Los pacientes en esta categoría incluyen a aquéllos que se recuperan de cirugía gastrointestinal o sufren de pancreatitis y que tienen varios factores de riesgo para infección. En la Tabla 3 se indican las recomendaciones de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy para la terapéutica empírica antimicótica.

Tabla 3.- Indicaciones para terapéutica antimicótica empírica

Neonatos prematuros clínicamente inestables con candiduria o colonización cutánea por *Candida*  
Candiduria en pacientes de alto riesgo con deterioro del cuadro clínico  
Hemocultivo positivo aislado para *Candida* en paciente de riesgo  
Aislamiento de *Candida* de cualquier sitio estéril del organismo, con excepción de la orina  
Microscopía positiva para levadura de cualquier espécimen estéril  
Evidencia histológica de formas levaduriformes o micelares en tejidos de pacientes en riesgo

Anaissie y Solomkin, por su parte, recomiendan comenzar terapéutica empírica antifúngica, con fluconazol en dosis de 600 mg/día IV en todos los pacientes con alto riesgo de candidiasis hematógena, esto es, pacientes con factores de riesgo conocidos, que permanecen febriles a pesar de recibir antibióticos de amplio espectro, que no tienen un foco obvio de infección, y que están colonizados por especies de *Candida*.

#### **Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles**

La terapéutica antifúngica está indicada en pacientes neutropénicos que persisten con fiebre de origen desconocido luego de recibir cuatro a siete días de terapéutica antimicrobiana adecuada. Una vez iniciada, la terapéutica se debe continuar hasta la resolución de la neutropenia. La anfotericina B deoxicolato (0,5 a 0,7 mg/kg/día) ha sido tradicionalmente la droga preferida. Cuando se compara con la anfotericina B deoxicolato, la anfotericina liposomal en dosis de 3 mg/kg/día demuestra una eficacia clínica similar pero una mayor seguridad y una disminución de micosis documentadas, en particular en recipientes de trasplante de médula ósea. Cuando se compara con la anfotericina B deoxicolato, el itraconazol (200 mg IV cada 12 horas durante dos días, 200 mg IV por día durante 12 días, y luego 400 mg de la solución por boca por día) muestra similar eficacia pero una toxicidad significativamente menor. El fluconazol, en dosis de 400 mg/día, se ha utilizado con éxito en pacientes seleccionados, y puede ser considerado como una estrategia alternativa si se cumplen las siguientes condiciones: 1) el paciente tiene escaso riesgo de aspergillosis invasiva, 2) el paciente no tiene ningún signo o síntoma que sugiera aspergillosis, 3) los datos epidemiológicos locales sugieren que el paciente tiene escaso riesgo de infección con aislamientos de *Candida* resistentes a los azoles, y 4) el paciente no ha recibido profilaxis con agentes antifúngicos azólicos. Recientemente, Walsh y col. compararon el voriconazol (6 mg/kg/12 hs el primer día y luego 3 mg/kg/12 horas por vía intravenosa o 200 mg oral cada 12 horas) con la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día intravenosa) para el tratamiento empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente, observando una eficacia similar.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento de las formas localizadas

*Candidiasis oral.* Se utiliza la nistatina en dosis de 200.000-400.000 U cada cuatro horas, durante un período que oscila entre algunos días y varias semanas. La nistatina como agente antimicótico ha demostrado ser muy efectiva para reducir el número de *Candida* en las heces, pero tiene menos efectividad para inhibir su crecimiento en la boca y en el esputo. Ello se debe a que la acción antimicótica es ejercida por contacto directo del antifúngico con *Candida*. Cuando ya existe colonización en otros sitios, tales como la piel, heridas o aparato urinario, la nistatina no tendrá acción, ya que su efecto es exclusivamente local. En pacientes inmunodeprimidos el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica con frecuencia hace necesario el empleo de derivados azólicos (clotrimazol una pastilla de 10 mg, cinco veces por día; fluconazol 100-200 mg/día) o de anfotericina B en solución. El tratamiento debe continuarse por 7 a 14 días después de la mejoría clínica.

*Candidiasis esofágica.* Se recomienda utilizar fluconazol 200 mg/día. En pacientes que persisten sintomáticos luego de cinco días de tratamiento se debe realizar una endoscopia para descartar otras causas de esofagitis. En pacientes con candidiasis resistente se pueden utilizar dosis elevadas de fluconazol (400-800 mg/día por vía oral o intravenosa), itraconazol en solución oral 200 mg dos veces por día, voriconazol en dosis de 200 mg dos veces por día por vía oral o 3-4 mg/kg dos veces por día por vía intravenosa, anfotericina B en dosis de 0,3 a 1,0 mg/kg/día por un período de 10 días o caspofungina en dosis de 50 mg/día por vía intravenosa. El tratamiento debe continuarse por 14 a 21 días después de la mejoría clínica.

*Catéteres endovenosos.* El impacto de la remoción del catéter intravenoso en la evolución de la candidemia ha sido evaluado en varios estudios. Los mismos consisten en seis estudios prospectivos y ocho estudios retrospectivos. En la mayoría de ellos, la remoción del catéter mejoró la evolución disminuyendo la mortalidad y/o disminuyendo la duración de la fungemia y la recurrencia de la infección. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se realizó una clara distinción en términos del impacto de la remoción del catéter en aquellos pacientes con fungemia relacionada con el catéter en relación con aquellos con una fuente de fungemia distinta al catéter o indeterminada.

La consideración precedente crea un problema importante, cual es establecer si en todos los casos de candidemia se debe retirar el catéter, en particular en los pacientes que tienen catéteres de larga permanencia, cuyo reemplazo puede ser dificultoso. La remoción del catéter puede no ser beneficiosa en pacientes con una fuente definitiva distinta del catéter o con una posible fuente gastrointestinal, tal como aquellos que han recibido quimioterapia en el mes que precede al comienzo de la candidemia. Según Raad y col., es prudente basar la decisión de la remoción inmediata en signos clínicos predictores sugestivos de que el catéter es la fuente de la infección. Estos predictores incluyen: 1) ausencia de quimioterapia previa en el mes que precede al inicio de la candidemia, 2) ausencia de terapia previa con corticoides, y 3) falta de evidencia de diseminación de la candidemia u otro foco secundario aparente para la candidemia. En adición, el catéter debe ser

retirado en los pacientes con un cultivo cuantitativo diferencial de sangre o un tiempo de positivización sugestivo de una candidemia relacionada con el catéter.

El mayor problema en pacientes con fungemia asociada a catéteres endovenosos consiste en determinar cuales pacientes presentan invasión tisular que requiere terapéutica específica y cuales pueden ser tratados simplemente por la remoción del catéter. La candidemia asociada a catéteres en pacientes inmunosuprimidos debe ser considerada como similar a la infección diseminada. En estos pacientes, la mortalidad alcanza al 70-80%. En aquellos que mueren y se realizan necropsias, la diseminación sistémica se evidencia en el 70%. En los sobrevivientes, por otra parte, se pueden constatar como complicaciones alejadas osteomielitis, endocarditis y endoftalmitis. En un grupo de pacientes con catéter contaminado tratados exclusivamente con remoción del mismo, se constató una incidencia de candidiasis sistémica del 35%. Debido a la elevada frecuencia de enfermedad invasiva en los pacientes inmunocomprometidos, todos ellos deben ser tratados con drogas antifúngicas; y parece ser una buena política administrar un curso de antimicóticos en todos los pacientes no inmunocomprometidos con candidemia asociada con catéter.

Una situación rara pero catastrófica de candidiasis hematógena es la tromboflebitis supurada, resultante de la infección de un vaso lesionado por una cateterización prolongada. Esta es una patología potencialmente fatal que requiere un tratamiento agresivo consistente en el empleo de anfotericina en altas dosis, remoción del catéter y excisión de la vena afectada. Característicamente, los hemocultivos persisten positivos durante varios días, hasta cuatro semanas a pesar del tratamiento adecuado.

*Candidiasis peritoneal.* Existen dos síndromes clínicos mayores de candidiasis peritoneal. En la enfermedad asociada con el empleo de catéteres para diálisis peritoneal, generalmente se requiere la remoción del catéter para que la terapéutica sea eficaz. Tanto la anfotericina B sistémica como el fluconazol se han demostrado útiles. Luego de la remoción del catéter y un tratamiento de al menos dos semanas, se puede colocar un nuevo catéter. No se debe administrar anfotericina B intraperitoneal, debido a que se desarrolla una peritonitis química.

La peritonitis por *Candida* también se puede desarrollar en asociación con la injuria traumática o quirúrgica del intestino. Otros pacientes en riesgo son los que reciben quimioterapia o tratamiento inmunosupresor por trasplante. Se debe realizar tratamiento antimicótico en pacientes que presentan *Candida* como aislamiento único con peritonitis clínica, o aislamiento de *Candida* en cultivo tanto del fluido peritoneal como de la sangre, o invasión candidial identificada por examen de tejido. Los hemocultivos tienen poco poder predictivo para identificar pacientes con enfermedad invasiva, ya que el 50% de los pacientes con esta entidad presentan hemocultivos negativos.

En muchos casos, la necesidad de terapéutica antifúngica no es clara. Cuando la *Candida* se identifica como uno de múltiples organismos contaminando el peritoneo luego de una perforación visceral y se puede realizar una reparación satisfactoria, habitualmente no se requiere tratamiento antifúngico. Tampoco parece necesario tratar la *Candida* cuando se aísla de un absceso polimicrobiano. Cuando el hongo se aísla en gran número en una peritonitis polimicrobiana, o cuando se encuentra un aumento progresivo en el número de colonias en cultivos sucesivos, en particular en pacientes inmunocomprometidos, es recomendable realizar tratamiento. Cuando, por fin, existen múltiples factores de riesgo, se debe considerar la terapéutica empírica en los pacientes

sépticos que no responden al tratamiento antimicrobiano y no tienen colecciones drenables. El aislamiento de *Candida* del peritoneo en pacientes con pancreatitis aguda probablemente también deba ser tratado, ya que estos pacientes presentan una enfermedad invasiva con mayor probabilidad que una colonización simple.

*Aparato respiratorio.* Es habitual la colonización por *Candida* de la vía aérea superior en los pacientes críticos, en particular aquellos sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Sin embargo, la *Candida* tiene una muy baja afinidad por los neumocitos alveolares, y la neumonía por *Candida* comprobada histológicamente es rara. La importancia clínica de los aislamientos de *Candida* de las vías aéreas es difícil de establecer, aun cuando las muestras sean obtenidas por lavaje broncoalveolar o catéter recubierto. Además de la forma excepcional de neumonía primaria, la diseminación hematogena de la *Candida* puede ser causa de múltiples abscesos y puede ser considerada como una entidad independiente. La existencia de una neumonía candidial es generalmente puesta en duda, y el diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica de una enfermedad invasiva. Por lo tanto, la recuperación de *Candida* del tracto respiratorio habitualmente se considera una colonización y no requiere terapéutica específica.

*Aparato urinario.* Como ya se adelantó, es difícil establecer la importancia clínica de la candiduria. La candiduria asintomática rara vez requiere tratamiento. La candiduria puede, sin embargo, ser la única documentación microbiológica de una candidiasis diseminada. La candiduria debe ser tratada en pacientes sintomáticos, pacientes con neutropenia, infantes con bajo peso al nacer, pacientes con trasplante renal y pacientes que deben ser sometidos a manipulaciones urológicas. La remoción del catéter urinario o de *stents* de la vía urinaria es útil, pero si ello no es posible, lo aconsejable es cambiarlos. El tratamiento con fluconazol (200 mg durante 7 a 14 días) y con anfotericina B deoxicolato (0,3 a 1,0 mg/día durante siete días) se ha demostrado útil. La irrigación vesical con anfotericina B puede eliminar transitoriamente la funguria. Aun con un tratamiento adecuado, es frecuente que la candiduria recurra una vez suspendido el tratamiento.

*Infección del sistema nervioso central.* La infección por *Candida* del SNC habitualmente es causada por una diseminación hematogena. En base a estudios en niños, el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es la anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) sola o en combinación con 5-flucitosina (50 mg/kg/día). El tratamiento debe ser continuado por cuatro semanas luego de la resolución de las manifestaciones. Debido a su buena permeabilidad hacia el LCR, el voriconazol es una alternativa razonable. En caso de abscesos cerebrales, la terapéutica recomendada es la anfotericina B y el drenaje, o si es posible, la resección quirúrgica.

*Endoftalmitis candidiásica.* Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos al menos a un examen de la retina, preferiblemente por un oftalmólogo. El tratamiento se puede realizar con anfotericina B o fluconazol, utilizando las dosis máximas aprobadas para otras formas de candidiasis invasiva. La terapéutica debe ser continuada hasta la resolución completa de las lesiones visibles, habitualmente entre seis y doce semanas. En general se recomienda un aspirado diagnóstico del vítreo para los pacientes que se presentan con una endoftalmitis de origen desconocido. En pacientes con pérdida visual importante se recomienda una vitrectomía inicial y la instilación local de anfotericina B.

*Infección osteoarticular.* La osteomielitis es mejor tratada con el debridamiento quirúrgico combinado con la terapéutica antibiótica. El empleo de anfotericina B (0,5 a 1,0 mg/kg/día durante

6 a 10 semanas) se han demostrado útil. El fluconazol es útil como terapéutica inicial en aislamientos susceptibles en dosis de 6 mg/kg/día por seis a 12 meses. La artritis puede ser tratada con anfotericina B o fluconazol, aunque no existe una información definitiva respecto a la eficacia del tratamiento médico. La artritis por *Candida* que involucra una prótesis generalmente requiere la artroplastia con resección. Luego de un prolongado tratamiento antifúngico se puede insertar una nueva prótesis.

### **Tratamiento de la candidiasis sistémica**

El manejo de la candidemia permanece controvertido, pero la alta incidencia de mortalidad y la frecuencia de diseminación hematógena a órganos mayores ha llevado a erradicar el concepto de la candidemia como fenómeno benigno y transitorio. Todos los pacientes con candidemia, independientemente de su origen y duración, deben recibir tratamiento antimicótico. Los problemas no resueltos incluyen que droga utilizar, por que vía, en que dosis y durante cuanto tiempo.

Una serie de investigaciones han permitido desarrollar métodos reproducibles y clínicamente útiles para evaluar la susceptibilidad de los hongos a los agentes antifúngicos, siendo los más conocidos el NCCLS M27-A y su forma actualizada M27-A2. Estos métodos permiten obtener puntos de corte para la susceptibilidad de las especies de *Candida* al fluconazol, itraconazol y flucitosina, pero no se han podido obtener puntos de corte adecuados para la anfotericina B.

La terapéutica médica inicial de la candidiasis sistémica se puede realizar con caspofungina, fluconazol o preparaciones de anfotericina B, o una combinación de fluconazol con anfotericina B. La elección entre estos tratamientos depende del estado clínico del paciente, del conocimiento previo de la especie y o de la susceptibilidad del agente aislado, de la toxicidad relativa de la droga, de la presencia de disfunción orgánica que pueda afectar el clearance de la misma, y de la exposición previa del paciente a agentes antifúngicos. La experiencia con caspofungina, en una dosis de carga de 70 mg continuando con 50 mg diarios es limitada, pero su excelente actividad clínica, su amplio espectro contra especies de *Candida*, y la baja incidencia de eventos adversos la convierte en droga de elección para la terapéutica inicial en adultos.

En pacientes clínicamente estables que no han recibido terapéutica reciente con azoles, el fluconazol (>6 mg/kg por día, o 400 mg/día para un adulto de 70 kg), es otra elección apropiada.

En pacientes clínicamente inestables infectados con una cepa no conocida de *Candida*, el fluconazol se ha demostrado útil, pero muchos autores prefieren la anfotericina B deoxicolato (>0,7 mg/kg por día) debido a su espectro más amplio. Si se recurre a una formulación lipídica de anfotericina, la dosis debe ser al menos de 3 mg/kg/día. Una combinación de fluconazol (800 mg/día) con anfotericina (0,7 mg/kg/día durante los primeros cinco a seis días) también es recomendable. Las preparaciones lipídicas de anfotericina se han aprobado como segunda línea de terapéutica en pacientes que son intolerantes o tienen una infección refractaria a la terapéutica convencional con anfotericina B o azoles; estas circunstancias incluyen el fracaso de la terapéutica con anfotericina B deoxicolato en >500 mg; insuficiencia renal inicial con un nivel de creatinina > 2,5 mg/dL o un clearance menor de 25 mL/min; un aumento significativo en el nivel de creatinina, o toxicidad aguda y severa a la droga.

La susceptibilidad antifúngica puede ser predecida cuando se ha identificado la especie de *Candida* (Tabla 4). Las infecciones con *C.albicans*, *C.tropicalis* y *C.parapsilosis* pueden ser tratadas con anfotericina B deoxicolato (0,6 mg/kg/día), fluconazol (6 mg/kg/día) o caspofungina (70 mg seguido por 50 mg/día). Debido a que la *C.glabrata* generalmente tiene una susceptibilidad reducida tanto a los azoles como a la anfotericina B, las opiniones sobre la mejor terapéutica están divididas. Tanto la *C.krusei* como la *C.glabrata* parecen ser susceptibles a la caspofungina, y este agente constituye una buena alternativa. En base a las predicciones farmacocinéticas, se puede utilizar el fluconazol en dosis de 12 mg/kg/día en estas circunstancias. Si se utiliza la anfotericina B deoxicolato, la dosis debe ser de 0,7 mg/kg/día. Las infecciones por *C.krusei* deben ser tratadas con anfotericina B deoxicolato en dosis de 1,0 mg/kg/día. En Europa, el voriconazol ha sido reconocido para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida* resistentes al fluconazol, incluyendo la *C.krusei*. La mayoría de las especies de *C.lusitaniae* son resistentes a la anfotericina B, siendo la droga de elección el fluconazol en dosis de 6 mg/kg/día.

En la candidemia, la terapéutica debe ser continuada por dos semanas luego del último cultivo positivo de sangre y se hayan resuelto los signos y síntomas de infección. La anfotericina B o la caspofungina pueden ser reemplazadas por el fluconazol (oral o intravenoso) para completar el tratamiento.

Tabla 4.- Patentes de susceptibilidad de las especies de *Candida*.

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Cancidas
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S o I (?)
<i>C.glabrata</i>	SDD a R	SDD a R	S a I	S	S a I	S
<i>C.krusei</i>	R	SDD a R	S a I	I a R	S a I	S
<i>C.lusitaniae</i>	S	S	S	S	S a R	S

S: susceptible; SDD: susceptible dependiente de dosis; I: resistencia intermedia; R: resistente

El fracaso clínico en la respuesta a la terapéutica antimicótica puede ser el resultado de una resistencia microbiológica (intrínseca o desarrollada durante el tratamiento) o de una resistencia clínica. Se han descrito varios mecanismos de resistencia para las especies de *Candida*. La resistencia generalmente se produce por diferentes combinaciones sinérgicas de un número limitado de mecanismos moleculares. Los mismos incluyen cambios en la pared celular o en la membrana plasmática que determinan una captación insuficiente del antifúngico; bombas de eflujo que expulsan a la droga de la célula; sobreexpresión del sitio blanco antifúngico; mutaciones en el blanco antifúngico con disminución de su capacidad de unión; activación de vías alternativas que aumentan el metabolismo del antifúngico; secuestro del antifúngico en organelas específicas; o cambios cromosómicos que aumentan el número de copias de los genes requeridos.

La resistencia clínica está asociada con factores del huésped tales como una respuesta inmune defectuosa, presencia de un dispositivo protésico o un catéter infectado, factores

farmacocinéticos (dosis, penetración, estabilidad, unión a proteínas, interacción de drogas, compliance del paciente) o focos no drenados de infección.

Debido a la gran cantidad de factores que pueden influir en el fracaso de la terapéutica antimicótica contra una infección causada por un aislamiento presuntamente susceptible, una baja CIM no necesariamente es predictiva del éxito clínico. Sin embargo, la resistencia *in vitro* puede identificar, dentro de una población de especies susceptibles, a aquellos aislamientos que probablemente no respondan a un régimen antifúngico determinado. En este sentido, la recomendación actual es que se consideren resistentes las especies de *Candida* con una CIM para fluconazol de 64 µg/ml o más, cuando se evalúan en conjunto con los factores del huésped y la dosis utilizada. Rex y colaboradores sugieren que una CIM de aproximadamente 16 µg/ml es predictiva de una mala respuesta a dosis de 100 mg/día de fluconazol, y una CIM >64 µg/ml es predictiva de una mala respuesta a dosis de hasta 800 mg/día (susceptibilidad dependiente de dosis). En este contexto, las especies de *Candida* resistentes a fluconazol son *C.krusei* y *C.glabrata*, y algunas variedades de *C.albicans* en individuos con SIDA.

### **Tratamiento de la candidiasis crónica diseminada (candidiasis hepatoesplénica)**

En los pacientes clínicamente estables es preferido el fluconazol en dosis de 6 mg/kg/día. En los pacientes con enfermedad aguda o con enfermedad refractaria, se puede utilizar la anfotericina B deoxicolato (0,6 a 0,7 mg/kg/día) o una formulación lipídica en dosis de 3 a 5 mg/kg/día. Algunos expertos recomiendan un curso inicial de dos semanas con anfotericina B en todos los pacientes, seguido por un curso prolongado con fluconazol. La terapéutica debe ser continuada hasta la calcificación o resolución de las lesiones, particularmente en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico continuado o inmunosupresión. La discontinuación prematura de la terapia antifúngica puede conducir a una recurrencia de la infección.

### **Empleo de inmunomoduladores**

Los inmunomoduladores pueden ser adyuvantes importantes de la terapéutica de las micosis sistémicas. Las enfermedades micóticas invasivas se observan con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquéllos con granulocitopenia secundaria a enfermedades neoplásicas o quimioterapia citotóxica, recipientes de trasplantes que reciben drogas inmunosupresoras, y pacientes con SIDA con niveles bajos de linfocitos CD4+. Se admite que tanto los granulocitos neutrófilos, en cantidad adecuada y en función, así como una inmunidad mediada por células intacta, son las claves del éxito del tratamiento en los pacientes con enfermedades micóticas oportunistas. La inmunidad celular también desempeña un rol importante en la contención de las micosis endémicas.

Una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que las citoquinas recombinantes, en especial el interferon gamma, los factores estimulantes de colonias, varias interleuquinas o antagonistas de las mismas, así como la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales, podrían desempeñar un rol importante en el manejo de las enfermedades micóticas. Hasta la actualidad, sólo se han hecho ensayos limitados con estos agentes en humanos. Recientemente se ha sugerido que los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de macrófagos podrían ser utilizados en pacientes neutropénicos con  $\geq$  de 40% de chance de presentar infecciones micóticas. Los factores recombinantes estimulantes de colonias de granulocitos y de

macrófagos también se han recomendado para el tratamiento de los pacientes persistentemente neutropénicos con candidiasis probada.

## BIBLIOGRAFIA

- Abi-Said D., Anaissie E.: New emerging fungal pathogens. *Bailliere's Clin Infect Dis* 2:71-1995
- Abi-Said D., Anaissie E.: The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 24:1122-1997
- Ahmad S., Khan Z., Mustafa A.: Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol* 40:2483-2002
- Anaissie E., Solomkin J.: Fungal infection. En *Care of the surgical patient*. Scientific American Medical, Inc, New York 1994
- Anaissie E., Vartivarian S., Abi Said D.: Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 101:170-1996
- Anaissie E., Rex J., Uzun O.: Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Amer J Med* 104:238-1998
- Armstrong D.: Treatment of opportunistic fungal infections. *Clin Infect Dis* 16:1-1993
- Asciouglu S., Rex J., de Pauw B.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34:7-2002
- Azoulay E., Cohen Y., Zahar J.: Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 30:1384-2004
- Bille J., Marchetti O., Calandra T.: Changing face of health care associated fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 18:314-2005
- Blot S., Vandewoude K., Hoste E.: Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 113:480-2002
- Blumberg H., Jarvis W., Soucie M.: Risk factors for candidal bloodstream infections in Surgical Intensive Care Unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 33:177-2001
- Bodey G.: *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2<sup>a</sup> Ed. Raven Press New York, 1993
- Bodey G., Anaissie E., Elting L.: Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia. Fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 73:2099-1994
- Bodey G., Mardani M., Hanna H.: The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 112:380-2002
- Bohme A., Ruhnke M., Buchheidt D.: Treatment of fungal infections in hematology and oncology. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S133-2003
- Borzotta A., Beardsley K.: *Candida* infections in critically ill trauma patients. *Arch Surg* 134:657-1999
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party: Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 20:522-1994
- Brown A.: Overview of fungal infections in cancer patients. *Semin in Oncol* 17:Suppl 6-2-1990
- Buchner T., Ross N.: Antifungal treatment strategy in leucemic patients. *Ann Hematol* 65:153-1992
- Burchard K.: Fungal sepsis. *Infect Dis Clin North Amer* 6:677-1992
- Calandra T., Bille J., Schneider R.: Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* ii:1437-1989
- Calandra T., Marchetti O.: Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis* 39:(Suppl 4):S185-2004



- Canuto M., Rodero F.: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2:550-2002
- Charles P., Doise J., Quenot J.: Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 29:2162-2003
- Charles P., Dalle F., Aube H.: *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 31:393-2005
- Cheong Lee S., Phone Fung C., Yang Chen H.: *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation. *Diag Microb and Infect Dis* 44: 23-2002
- Clark T., Hajjeh R.: Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opinion Infect Dis* 15:569-2002
- Collins L., Samore M.: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 170:644-1994
- Como J., Dismukes W.: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 330:263-1994
- Cornely O., Bohme A., Buchheidt D.: Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S186-2003
- Cox G., Perfect J.: Fungal infections. *Curr Opinion in Infect Dis* 6422-1993
- Dean D., Burchard K.: Fungal infection in surgical patients. *Amer J Surg* 171:374-1996
- Dean D., Burchard K.: Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J Surg* 22:127-1998
- de la Cal Lopez M.: Conferencia de consenso de la SEMICYUC: Infecciones por *Candida* spp. en pacientes críticos. *Medicina Intensiva Española* 22:416-1998
- Demajo W., Bellemare J., Champion L., and the Canadian Candidemia Advisory Group ICU Consensus Meeting ISICEM 1996: Guidelines for the management of nosocomial *Candida* infections in non neutropenic intensive care patients. *Can J Infect Dis* 8:SupplB, July/August 1997
- Denning D.: Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemoth* 49:889-2002
- Diaz M., Negroni R.: A Pan American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 14 (Suppl 1):S68-1992
- Edwards J., Bodey G., Bowden R.: International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 25:43-1997
- Eggimann P., Franicoli P., Bille J.: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 27:1066-1999
- Eggimann P., Garbino J., Pittet D.: Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 3:685-2003
- Eggimann P., Garbino J., Pittet D.: Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 3:772-2003
- Espinel-Ingroff A.: Clinical relevance of antifungal resistance. *Infect Dis Clin North Amer* 11:929-1997
- Eubanks P., Virgilio C.: *Candida* sepsis in surgical patients. *Amer J Surg* 166:617-1993
- Fraser V., Jones M., y colaboradores: Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 15:414-1992
- Foff D., Sierawski S., Fass R.: Cost analysis of *Candida* infection among surgical intensive care unit patients. *Clin Drug Invest* 12:176-1996
- Garber G.: An overview of fungal infections. *Drugs* 61:(Suppl 1):S 1-2001
- Garbino J., Pittet D.: *Candida* infections in the ICU. *Clinical Intensive Care* 8:187-1997
- Garbino J., Kolarova L., Rohner P.: Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 81:425-2002
- Garbino J., Lew D., Romand J.: Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 28:1708-2002





- Golan Y., Wolf M., Pauker S.: Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 143:857-2005
- Goldman M., Pottage J.: *Candida krusei* fungemia. *Medicine* 72:143-1993
- Goodman J., Winston D.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:845-1992
- Harley W., Dummer S.: Diagnosis of disseminated candidiasis by detection of antigenemia. *Infect Dis in Clin Practice* 3:168-1994
- Hibberd P., Rubin P.: Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 19(Suppl1):S33-1994
- Ho K., Lipman J., Dobb G.: The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Critical Care* 9:R710-R717 (DOI 10.1186/cc3883): 2005
- Hoesley C., Dismukes W.: Overview of oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *Semin Respir and Crit Care Med* 18:301-1997
- Ingraff A.: Clinical relevance of antifungal resistance. *Infect Dis Clin North Amer* 11: 929-1997
- Ito J., Rad R.: Treatment of Candida infections with Amphotericin B Lipid Complex. *Clin Infect Dis* 40:S384-2005
- Jarvis W.: Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 20:1526-1995
- Kauffman C., Bradley S.: Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Amer J Med* 91:137-1991
- Kauffman C.: Amphotericin B. *Sem Respir Crit Care Med* 18:281-1997
- Kauffman C., Carver P.: Antifungal agents in the 1990s. *Drugs* 53:539-1997
- Kauffman C.: Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 33:550-2001
- Kauffman C.: Candiduria. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl 6):S371-2005
- Lecciones J., Lee J.: Vascular catheter associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 14:975-1992
- Leleu G., Aegerter P., Guidat B.: Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 17(3):168-2002
- Lepper P., Wideck H., Geldner G.: Value of *Candida* antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 27:916-2001
- Lipsett P., Graybill J.: The spectrum of antifungal therapy in the ICU: timing and pathogens. *Society of Critical Care Medicine*. San Antonio, Texas, February 2003
- Lipsett P.: Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis* 39:S193-2004
- Lortholary O., Dupont B.: Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin Microbiol Reviews* 10:477-1997
- Lyman C., Walsh T.: Systemically administered antifungal agents. *Drugs* 44:9-1992
- Marchetti O., Bille J., Fluckiger U. (FUNGINOS): Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 38:311-2004
- McClellan K., Sheehan C.: Intraabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis* 19:100-1994
- Medoff G., Dismukes W.: Evaluation of new antifungal drugs for the treatment of systemic fungal infections. *Clin Infect Dis* 15 (Suppl 1):S274-1992
- Menichetti F., Del Favero A.: Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leucemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 120:913-1994
- Michalopoulos A., Geroulanos S., Mentzelopoulos S.: Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 124:2244-2003
- Milatovic D., Voss A.: Efficacy of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:395-1992
- Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347:2020-2002



- Nolla Salas J., Sitges Serra A.: Candidemia in non neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 23:23-1997
- Nucci M., Colombo A., Silveira F.: Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:846-1998
- Odabasi Z., Mattiuzzi G., Estey E.:  $\beta$ -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 39:199-2004
- Odds F.: *Candida* infections in AIDS patients. *Internat J of STD and AIDS* 3:157-1992
- Ostrosky-Zeichner L., Rex J., Bennett J.: Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 16:821-2002
- Ostrosky-Zeichner L.: New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 16:533-2003
- Pappas P., Rex J., Sobel J.: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38:161-2004
- Pappas P.: Amphotericin B Lipid Complex in the treatment of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 40:S379-2005
- Paya C.: Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16:677-1993
- Pelz R., Lipsett P., Swoboda S.: *Candida* infections: outcome and attributable ICU costs in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 15:255-2000
- Pelz R., Hendrix C., Swoboda S.: Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 233:542-2001
- Perfect J.: Antifungal prophylaxis: to prevent or not. *Amer J Med* 94:233-1993
- Petri M., Konig J., Moecke H.: Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non neutropenic patients. *Intensive Care Med* 23:317-1997
- Pfaller M.: Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 19 (suppl 1):S8-1994
- Pfaller M.: Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 22 (Suppl2):S89-1996
- Pfaller M., Jones R., Messer S.: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31:327-1998
- Pfaller M., Diekema D., Jones R., for the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 39:3254-2001
- Phillips P., Shafran S., Garber G., for the Canadian Candidemia Study Group: Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non neutropenic patients. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 16:337-1997
- Pittet D., Monod M., Suter P.: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220:751-1994
- Pittet D., Anaissie E., Solomkin J.: When to start antifungal therapy in the non neutropenic critically ill?. En Vincent J.(Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin, 1996
- Raad I., Hanna H., Boktour M.: Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 38:1119-2004
- Rangel-Frausto M., Wiblin T., Brumberg H. et National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 29:253-1999
- Rex J., Bennett J.: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 331:1325-1994
- Rex J., Meunier F.: Serious *Candida* infections. Risk factors, treatment and prevention. Medical Information Press, EE.UU., 1995



- Rex J., Walsh T., Sobel J.: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 30:662-2000
- Rex J., Sobel J.: Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. Clin Infect Dis 32:1191-2001
- Richet H., Roux P., des Champs C.: Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 8:405-2002
- Riley D., Pavia A.: The prophylactic use of low dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. Amer J Med 97:509-1994
- Roilides E., Farmaki E.: Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. Clin Microbiol Infect 7:(Suppl 2):S62-2001
- Rossetti F., Brawner D.: Fungal liver infection in marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 20:801-1995
- Sandven P., Qvist H., Skovlund E.: Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. Crit Care Med 30:541-2002
- Sarosi G., Davies S.: Therapy for fungal infections. Mayo Clin Proc 69:1111-1994
- Shorr A., Chung K., Jackson W.: Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a metaanalysis. Crit Care Med 33:1928-2005
- Slotman G., Shapiro E., Moffa S.: Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. Amer Surgeon 60:107-1994
- Solomkin J.: Pathogenesis and management of *Candida* infection syndromes in non neutropenic patients. New Horizons 1:202-1993
- Snydman D.: Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. Chest 123:S500-2003
- Trick W., Fridkin S., Edwards J.: Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 35:627-2002
- Varthalitis I., Meunier F.: Prophylaxis of fungal infections. Bailliere's Clin Infect Dis 2:157-1995
- Vazquez J., Sanchez V.: Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. J Infect Dis 168:195-1993
- Vazquez J.: Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options. Drugs 63:971-2003
- Verduyn Lunel F., Meis J., Voss A.: Nosocomial fungal infections: Candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 34:213-1999
- Vincent J., Bihari D., Suter P.: The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europa: Results of the EPIC study. JAMA 274:639-1995
- Vincent J., Anaissie E., Bruining H.: Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. Intensive Care Med 24:206-1998
- Viscoli C., Castagnola E.: Emerging fungal pathogens, drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients: a review. Int J Infect Dis 3:109-1999
- Voss A., de Pauw B.: High dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:165-1999
- Walsh T.: Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. Hemat Oncol Clin North Amer 7:1003-1993
- Walsh T., Hiemenz J.: Lipid formulations of amphotericin B: recent developments in improving the therapeutic index of a gold standard. Infec Dis Clin Practice 7(1 Suppl):S16-1998
- Walsh T., Finberg R., Arndt C.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 340:764-1999
- Walsh T., Pappas P., Winston D.: Voriconazole compared with liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 346:225-2002





Wenzel R., Gennings C.: Bloodstream infections due to *Candida* species in the Intensive Care Unit: identifying especially high risk patients to determine prevention strategies. Clin Infect Dis 41:(Suppl 6)S389-2005

Wey S., Mori M., Pfaller M.: Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 148:2642-1988

Wey S., Mori M.: Risk factors for hospital acquired candidemia. Arch Intern Med 149:2349-1989

Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 39:309-2004

White M.: Antifungal prophylaxis. Curr Opin Infect Dis 6737-1993

Wingard J.: Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. Clin Infect Dis 19(Suppl 1):S49-1994

Wong-Beringer A., Jacobs R., Gublielmo J.: Treatment of funguria. JAMA 267:2780-1992

Zervos M., Silverman J.: FLuconazole in fungal infection: a review. Infect Dis in Clin Practice 3:94-1994

