

---

## Actualidad en el tratamiento contra la candidiasis en pacientes con SIDA

### The treatment against Candiadiasis in patients with AIDS at the present time

Jaime F. Flores Ávila \*  
Bélgica Jacho Zavala \*

#### Resumen

*Desde el 2000, diariamente se registran 14.000 nuevas infecciones por HIV en la población mundial. Esta realidad nos muestra que en los próximos años la tasa de pacientes que desarrollen SIDA será alta y por ende también lo serán las enfermedades por agentes oportunistas que en ellos se presentan. De estas enfermedades entran a ocupar el primer lugar las candidiasis, que en muchos casos son la primera manifestación clínica que se presenta en un paciente con HIV que está pasando a desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El problema que acompaña a esta lesión fúngica es que tiende a recurrir, por lo que el uso de medicamentos de manera cíclica y por largos períodos, necesario para controlarla, está creando que las concentraciones inhibitorias mínimas de algunos de ellos suban o incluso sean ineficaces para algunas cepas que pasan a ser resistentes. De ahí radica la necesidad de dar un tratamiento controlado con el fin de optimizar la administración del mismo así como importante resulta también probar nuevos fármacos que nos permitan un mejor control sin que se desarrolle resistencia.*

**Palabras claves: SIDA, Candidiasis, Concentración Inhibitoria Mínima.**

#### Summary

*Since the year 2000, daily there are 14000 new cases of HIV infections registered in the worldwide population. This shows us that in the years to come the rate of patients to develop AIDS will be high and so will be the opportunistic diseases that occurs in these patients. Candidiasis occupies the first place among this opportunistic diseases and in many cases is the first clinical manifestation that indicates the transition that an HIV patient is developing AIDS. The problem that accompanies this fungal lesion is that it tends to reoccur that is why it is necessary to use drugs for long periods of time and in a cyclical manner to control the infection. This causes that in some of them the minimal inhibitory concentrations to rise or be inefficient in some strains who in turn become resistant. That it why is necessary to give a controlled treatment in order to optimize the administration and also to study new drugs that will helps us better control the development of resistant strains T.*

**Key words: AIDS, Candidiasis, MIC.**

---

#### Introducción

La epidemia de SIDA en los Estados Unidos oficialmente se dio a conocer con un modesto reporte sobre cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* publicado en una edición del Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad, boletín del C.D.C., el 5 de Junio de 1981 (10). Desde entonces los casos de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida se han incrementado astronómicamente hasta alcanzar la cifra de 36.1 millones de individuos infectados alrededor del mundo para el 5 de Junio del 2000, fecha en que esta enfermedad cumplió 20 años de

registrada en los anales de la medicina. Además, hasta ese año se habían perdido 21.8 millones de vidas por esta causa. Diariamente se registran 14.000 nuevas infecciones, aproximadamente el 70% de los casos ocurren en la Africa Sub Sahariana, aunque ahora el Caribe, el Suroeste Asiático y Europa Oriental se disputan tasas substancialmente altas de nuevas infecciones (16).

Los pacientes infectados por el HIV se han dividido en varios subgrupos con base en la progresión hacia el SIDA, a saber:

- a) Progresores típicos: son la mayoría, con un período de latencia clínica de 6 a 8 años.
- b) Progresores rápidos: con un período de latencia clínica de 2 a 3 años.
- c) Progresores lentos: con un período de latencia clínica de 10 años o más.
- d) Supervivientes a largo plazo: pacientes con SIDA desarrollado en el mismo período de tiempo que los progresores típicos pero que sobreviven por más años.

La supervivencia en estos pacientes es producto de la interrelación de varios factores inmunológicos, genéticos y virales (1).

### Candidiasis

Las candidas se encuentran normalmente poblando las mucosas de la boca, el recto y la vagina, viviendo a manera de comensales en armonía con otros miembros de la flora local. Una de las causas que provoca que este hongo pase a ejercer una actividad patógena yace en los estados de inmunodeficiencia como el provocado por el HIV, que ocasiona un trastorno en los TCD4. En el grupo de pacientes que evolucionan hacia el SIDA, la candidiasis es la infección oportunista más común que se observa. La parte del cuerpo más frecuentemente afectada por la implantación de este agente patógeno es la cavidad oral con un 75% (2, 7, 17). En la boca esta lesión fúngica puede presentarse clínicamente como pseudomembranosa (más común), eritematosa, hiperplásica, queilitis angular y palatina papilar y, generalmente cuando esta aparece en individuos HIV positivos asintomáticos, suele indicar la progresión hacia el SIDA (70% de pacientes), aunque existe un 30% de pacientes con HIV que la pueden desarrollar y no presentar el síndrome (14).

En estados avanzados de la enfermedad (recuento CD4 <50cel. por litro) generalmente se presenta esofagitis por extensión de la invasión candidiásica, lo que se acompaña de una importante morbilidad (9, 12).

El tipo de candida más común observado en estos pacientes es la candida albicans; el resto se encuentra infectado por otros grupos como la candida glabrata, parapsilosis, tropicalis, krusei, pseudotropicalis y la guilliermondi (14). Según el SENTRY para América Latina, la proporción en cuanto a distribución general corresponde a:

cándida albicans en más del 50% de los cuatro grupos etáreos valorados (< 0 = 1 año, 2 a 15 años, 16 a 64 años y > 0 = 65 años), el % restante corresponde a las clases de candida glabrata en un 17 y 23% para los grupos etáreos comprendidos entre 16 a 64 y > 65 años y a las candida parapsilosis (21 a 24%) y candida tropicalis (7 a 10%) en los grupos comprendidos entre < 1 año y de 2 a 15 años (6, 15).

### Tratamiento

El tratamiento de primera línea para tratar las infecciones graves ocasionadas por candidas sigue siendo un tema controversial. Se acepta actualmente que el manejo terapéutico más viable para ser usado en este grupo de pacientes es el que depende de la Anfotericina B y / o Fluconazol (400-800mg/día infecciones sistémicas), lo cual es cierto para las afecciones sistémicas y la esofagitis candidiásica respectivamente (18).

Sin embargo es vital recordar que el uso de anfotericina B se encuentra limitado por su presentación únicamente intravenosa y por sus efectos tóxicos, especialmente sobre la función renal, que a veces obliga a reducir la dosis comprometiendo la eficacia clínica de la misma. La anfotericina B puede diluirse 50mg en 5 o 10 cc de dextrosa al 5% para luego volver a diluir en 200 a 1000 de solución de dextrosa en agua (Dw) al 5% para infusión I.V. en 2 o 6 horas respectivamente. La segunda dilución se hace en razón de la dosis de anfotericina que puede ser de 0.3 - 0.5 - 0.7 o 1 mg/Kg/día y que se puede administrar en orden creciente teniendo precaución de los efectos adversos que pudieran observarse al instaurar el tratamiento. En general los efectos indeseables que se pueden presentar son: tromboflebitis local, fiebre, escalofrío, náusea, vómito, anorexia; se puede acompañar también de aumento de la urea y creatinina en el plasma y anemia transitoria. Las molestias inmediatas pueden aliviarse administrando antes de colocar la dosis de anfotericina B, antipiréticos y antihistamínicos como 300mg de dipirona intramuscular y 20mg de benadrilina disuelta en 20 ml de Dw al 5% en bolo I.V. lento respectivamente. También pueden emplearse formulaciones especiales como anfotericina B liposomal o anfotericina metiléster que tienen menor riesgo de toxicidad y efectos adversos (4).

El fluconazol, por otro lado, a pesar de causar menos reacciones indeseables y efectos tóxicos y de poder ser usado por vía oral, tiene mejor acción sobre la *Candida albicans* pero los otros tipos como la *glabrata* pueden presentar resistencia al tratamiento (20). Este se lo puede utilizar a dosis de 100 a 200mg/día para tratar la candidiasis oral por un período de tiempo no menor a dos semanas.

Otro esquema empleado para el tratamiento de la candidiasis oral, es el que incluye al ketoconazol en dosis de 400 a 600mg/día por lo menos por dos semanas vía oral asociado al uso de ungüentos de ketoconazol y de nistatina tópica, en solución y en comprimidos de disolución oral tres veces al día en las áreas afectadas.

También se puede emplear el itraconazol para la candidiasis oral a dosis de 100mg dos veces al día por dos semanas, especialmente cuando hay resistencia al fluconazol (3). Claro que si finalmente hubiere resistencia cruzada se deberá emplear anfotericina B a dosis de 0.3mg/Kg/día para las micosis orales.

Se recomienda la administración de antifúngicos por largos períodos y en series repetidas en los pacientes inmunocomprometidos que experimenten recaídas (8, 14).

El problema de la toxicidad y de la pérdida de la eficacia de los tratamientos existentes propone la necesidad de obtener nuevos fármacos que hagan frente a la candidiasis, por esto actualmente se prueban diversos medicamentos que permitan tener control sobre la enfermedad, medicamentos tales como echinocandinas.

Las echinocandinas son hexapéptidos cíclicos con una cadena lateral n-acil alifática o aril que expande el espectro antifúngico del compuesto para incluir a las especies de *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis carinii*. Ellas actúan inhibiendo la síntesis de 1, 3 beta glucanos, componente esencial de la membrana celular micótica que no se encuentra en las células de los mamíferos (20). Debido a su gran peso molecular estas sólo pueden ser aplicadas por vía intravenosa. Una vez en el torrente sanguíneo las echinocandinas se van a concentrar en el hígado, vaso, intestino, plasma y pulmones. En la orina, el líquido cefalorraquídeo y el humor vítreo alcanzan concentraciones sin importancia (5). Su vida media es de 8 a 13 horas

por lo que se usa una sólo dosis diaria y su vía de degradación es vía hepática, eliminándose por la bilis y las heces.

Actualmente existen varios tipos de echinocandinas pero las más importantes son la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. De estas tres sólo la caspofungina se encuentra en uso en humanos, las otras dos están en la fase final de pruebas con buenos resultados (5).

La caspofungina fue aprobada inicialmente para tratar la aspergilosis resistente a anfotericina B y/o itraconazol. Sin embargo, estudios como el realizado por el Dr. Mora - Duarte y cols (13) donde se pone a prueba la eficacia y eficiencia de la caspofungina frente a la anfotericina B, o como el realizado por el Dr. Alvaro Villanueva y cols (18) donde se valora la actividad anticandidiásica de la caspofungina ante el fluconazol, han demostrado que esta echinocandina tiene igual eficacia que los otros dos medicamentos empleados y que es igual de tolerada que el fluconazol; aunque es cierto que se vio cierta resistencia por parte de la *Candida glabrata* para la caspofungina, misma que no se vio con la anfotericina B. La dosis generalmente empleada de caspofungina en los estudios fue de 50mg administrados por vía intravenosa cada 24 horas de 7 a 28 días aproximadamente, según la gravedad, tipo y localización de la infección.

Además de las echinocandinas también hay otros fármacos que podrían emplearse para el tratamiento de las candidiasis en los pacientes con SIDA, estos medicamentos son los triazoles de segunda generación. En este grupo encontramos al voriconazol (en uso), al ravuconazol y al posaconazol (ambos en fase experimental final). Actualmente solo se los ha empleado para combatir al *Aspergillus* y como tratamiento empírico antimicótico en pacientes con neutropenia y fiebre pero es muy posible que estudios para demostrar su eficacia en candidiasis se realicen próximamente (11, 19, 21).

### Conclusiones

A pesar que la anfotericina B por muchos años ha sido empleada con éxito en el manejo de las micosis sistémicas o resistentes a otros fármacos en los pacientes con SIDA, los efectos tóxicos secundarios han resultado limitantes para la

generalización de su uso. Aunado a este problema está el hecho que la gran mayoría de pacientes que han debido usar imidazoles o triazoles tanto para el tratamiento curativo como empírico, han empezado a experimentar un retroceso en cuanto a eficacia de la MIC para controlar la enfermedad. Esto ha llevado a la necesidad de buscar nuevas soluciones terapéuticas que permitan controlar el avance de la candidiasis, y es así que medicamentos tales como la caspofungina o los triazoles de segunda generación comienzan a estudiarse para este propósito.

Sin embargo, para que esta generación de nuevos fármacos resulte más eficaz, se deberá tener especial cuidado con el uso de dosis insuficientes o terapias incompletas que permitan el surgimiento de cepas resistentes.

### Referencias bibliográficas

1. Bedoya VI, Vélez L y cols: Inmunología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Acta Médica Colombiana 28 (1): 23-35, 2003
2. Beiro Fuentes R, Vidal Garcia I y cols: Factores predisponentes locales de la Candidiasis. Medicina General 40: 24-27, 2002
3. Bennet C, Plum F: Candidiasis. Cecil: Tratado de medicina Interna. 20ª ed, McGraw-Hill Interamericana, México Vol 2: 2106-2110, 1997
4. Clapé Laffita O y cols: Anfotericina B. Efectos adversos de la Administración Intravenosa. Rev Med IMSS 39 (3): 233-236, 2001
5. Denning D: Echinocandins: a new class of antifungal. J Antimicrobial Chemotherapy 49: 889-891, 2002
6. Diekema DJ, Messer SA y cols: Epidemiology of Candidemia: 3 Year result from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organism Study. J Clinical Microbiology 40 (4): 1298-1302, April 2002
7. Falabella R y cols: Fundamentos de Medicina: Dermatología. 6ª ed, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín - Colombia 66-70, 2002
8. Farreras V: Candidosis sistémicas o profundas. Medicina Interna. 14ª ed, Harcourt, Madrid-España Vol 2: 2730-2733, 2000
9. Fauci A y cols: Candidiasis. Harrison, Principios de Medicina Interna. 14ª ed, McGraw-Hill Interamericana, México Vol 1: 1322-1324, 1998
10. Gottlieb MS: AIDS—Past and Future. N Eng J Med 344 (23): 1788-1791, June 2001
11. Marr K: Empirical Antifungal Therapy – New Options, New Tradeoffs. N Eng Med 346 (4): 278-280, January 2002
12. Micosis Superficiales: <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/dermatologia/micosis.html>
13. Mora-Duarte J, Betts R y cols: Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. N Eng Med 347 (25): 2020-2029, December 2002
14. Morán López E y Ferreiro Marín A: La Candidiasis como manifestación bucal en el SIDA. Rev Cub Estomatol 38(1): 25-32, 2001
15. Pfaller MA, Diekema DJ y cols: Trend in Antifungal Susceptibility of Candida spp. Isolated from Pediatric and Adult Patients with Bloodstream Infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiology 40 (3): 852-856, March 2002
16. Sepkowitz K: AIDS—The first 20 years. N Eng J Med 344 (23): 1764-1772, June 2001
17. Sol Silverman Jr: The Impact of HIV and AIDS on Dentistry in the Next Decade. CDA Journal 53-55, January 1996
18. Villanueva A, Gotuzzo E y cols: A Randomized Double-blind Study of Caspofungin Versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. Am J Medicine 113 (4): 294-299, September 2002
19. Walsh T y cols: Voriconazole compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. N Eng Med 346 (4): 225-234, January 2002
20. Walsh T: Echinocandins—An advance in the Primary Treatment of Invasive Candidiasis. N Eng J Med 347 (25): 2070-2072, December 2002
21. Warris A y cols: Multidrug Resistance in Aspergillus Fumigatus. N Eng J Med 347 (26): 2173-2174, December 2002

**Dr. Jaime Flores Ávila**  
**Teléfono: 593-04-2274476**  
**Correo electrónico: cachalodon@yahoo.com**

