

Revisión

Candidiasis y *Candida albicans*
Candidiasis and Candida albicans

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.613.003>

Yesid Fabian Mantilla-Florez^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-6276-7544>

Eduardo Tuta-Quintero¹

<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>

Abraham Jose Brito-Rodriguez¹

<https://orcid.org/0000-0001-8462-7756>

Luis Carlos Clavijo-Moreno¹

<https://orcid.org/0000-0001-9870-3262>

Recibido: 13/05/2021

Aceptado: 18/09/2021

RESUMEN

La candidiasis es una enfermedad micótica debida a levaduras pertenecientes al género *Candida*. Dentro del gran conjunto de microorganismos que colonizan al ser humano, *Candida albicans* es el agente etiológico más comúnmente detectado ya que habita como comensal en las superficies mucosas y la piel. *C. albicans* participa en procesos de fermentación de azúcares y asimilación de nutrientes, pero, en algunas ocasiones se relaciona con procesos patológicos. En los últimos años los avances tecnológicos y médicos; así como el aumento en la incidencia de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, el auge creciente de la terapia inmunomoduladora y el uso de antibióticos de amplio espectro durante largos períodos de tiempo se han convertido en los factores de riesgo más importantes para la creciente incidencia de infecciones por microorganismos del género *Candida*. Debido a esto, resulta imperativo el conocimiento de esta enfermedad y sus formas clínicas más importantes, así como el abordaje diagnóstico y el tratamiento actual; información que recolectamos en este documento para brindar una visión general sobre esta patología.

Palabras Clave: *Candida albicans*; Candidiasis; Inmunosupresión; Agentes antifúngicos.

ABSTRACT

Candidiasis is a fungal disease caused by yeasts belonging to the genus Candida. Within the large group of microorganisms that colonize humans, Candida albicans is the most commonly detected etiological agent since it inhabits mucosal surfaces and skin as a commensal. C. albicans participates in sugar fermentation processes and assimilation of nutrients but, on some occasions, it is related to pathological processes. In recent years, technological and medical advances; As well as the increase in the incidence of human immunodeficiency virus infections, the growing boom in immunomodulatory therapy and the use of broad-spectrum antibiotics for long periods of time have become the most important risk factors for the increasing incidence of infections by microorganisms of the genus Candida. Due to this, knowledge of this disease and its most important clinical forms, as well as the current diagnostic approach and treatment, is imperative; information that we collect in this document to provide an overview of this condition.

Keywords: *Candida albicans*; *Candidiasis*; *Immunosuppression*; *Antifungal agents*.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

*Autor de Correspondencia: yesidmanfl@unisabana.edu.co

Introducción

El nombre *Candida* viene del latín *candidus* que significa “blanco brillante”, Hipócrates en el siglo V a.c. detalló por primera vez placas blanquecinas en la cavidad oral de algunos niños recién nacidos (Dadar *et al.*, 2018). *Candida albicans* es una levadura que reside como microorganismo comensal en el ser humano y otros mamíferos; sus manifestaciones clínicas pueden ser localizadas o sistémicas y puede afectar prácticamente cualquier superficie del organismo, desde piel y mucosas hasta órganos internos (Dadar *et al.*, 2018). La piel húmeda y las mucosas oral y vaginal son los lugares de presentación más frecuentes de la candidiasis superficial, no obstante, cuando existe diseminación hematogena, cualquier órgano puede verse comprometido.

La candidiasis es la infección fúngica invasiva más común y la *Candida albicans* el principal agente etiológico (Wall *et al.*, 2019), esta cursa con un alto índice de mortalidad y suele encontrarse en pacientes inmunosuprimidos o con otras condiciones subyacentes que los predisponen (Cottier & Hall, 2020). No fue hasta el siglo XX d.c. que se logró determinar la biología de las levaduras causales de esta enfermedad y la clasificación taxonómica que hoy en día se conoce (Tabla 1).

Las levaduras de *C. albicans* pueden cursar como patógeno primario, pero su rol como oportunista es el más conocido. Desde hace más de 30 años se utiliza la expresión “micosis oportunista”, término que refleja la asombrosa capacidad que tiene este microorganismo para exhibir cambios bioquímicos y morfológicos al contacto con personas que tienen defectos en su sistema inmune y producir así la enfermedad (Tabla 2). Al igual que las especies de *Candida*, otros hongos denominados oportunistas como *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans* y algunos Zigomicetos en un momento dado, pueden convertirse en patógenos (Puerta-Alcalde *et al.*, 2018).

Tabla 1. Taxonomía de *C. albicans*

Clasificación taxonómica	
Reino	<i>Fungi</i> .
Filo	<i>Ascomycota</i> .
Subfilo	<i>Saccharomycotina</i> .
Clase	<i>Saccharomycetes</i> .
Orden	<i>Saccharomycetales</i> .
Familia	<i>Saccharomycetaceae</i> .
Género	<i>Candida</i> .
Especie	<i>C. albicans</i> .
Nombre binomial	<i>Candida albicans</i> .

Fuente: Compilación de datos aportados por Dadar *et al.*, (2018); Wall *et al.*, (2019); Kadosh, (2019).

Tabla 2. Microbiología. Especies del género *Candida*

Especies del género <i>Candida</i> .
<i>C. albicans</i>
<i>C. glabrata</i> .
<i>C. parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i> .
<i>C. krusei</i>
<i>C. lusitaniae</i> .
<i>C. guilliermondii</i> .
<i>C. dubliniensis</i> .

Fuente: Compilación de datos aportados por Dadar *et al.*, (2018); Wall *et al.*, (2019); Kadosh, (2019).

Existen cerca de 200 especies de *Candida* en la naturaleza (Dadar *et al.*, 2018; Wall *et al.*, 2019) pero, *C. albicans*, la especie más importante del género por su alta prevalencia en el ser humano, sólo se encuentra como endosaprofito del tubo digestivo de aves, mamíferos y seres humanos participando en procesos de fermentación y asimilación de nutrientes. También se encuentra en la mucosa genital femenina, allí participa estabilizando la microflora comensal, el pH y regulando el sistema inmune (Dadar *et al.*, 2018; Wall *et al.*, 2019; Cottier & Hall, 2020; Kadosh, 2019).

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas, de pared delgada con un diámetro aproximado de 3 a 5µm (Figura 1-A). En microscopía de luz pueden observarse levaduras acompañadas de pequeñas estructuras celulares adyacentes, adheridas a la membrana por un fino tabique, a este fenómeno se le conoce como gemación y constituye la principal forma de reproducción de estos hongos (Polke *et al.*, 2015). Según las condiciones del ambiente todas las especies de *Candida* a excepción de *C. glabrata*, pueden dar origen a estructuras ramificadas comunicadas por finos septos, denominadas pseudohifas.

C. albicans y *C. dubliniensis* tienen la propiedad de formar tubos germinales (estructuras ramificadas que emergen de las levaduras al entrar en contacto con suero humano o de conejo a 37°C tras 90 minutos), esta capacidad permite diferenciar rápidamente especies de *Candida albicans* de *Candida* no albicans y por consiguiente tomar una medida terapéutica más racional (Nobile & Johnson, 2015; Polke *et al.*, 2015).

Candida es un microorganismo poco exigente, crece en medios de cultivo convencionales (Sabouraud, extracto de malta) e incluso en medios de cultivo para bacterias (agar sangre, agar chocolate). En la actualidad se cuenta con medios de cultivo cromógenos para la detección rápida de especies. Estos medios resultan ser muy útiles en el momento de proceder a una terapia antifúngica rápida (Odabasi & Mert, 2019). El tiempo de crecimiento varía de acuerdo a la especie y dan origen a colonias circulares, lisas, blancas y cremosas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente y olor a levadura (Klein & Hultgren, 2020) (Figura 1-B).

En diversas ocasiones algunas cepas de *Candida* pueden dar lugar a colonias “vellosas” o “peludas” compuestas principalmente por hifas y pseudohifas. Como en la mayoría de los hongos, el principal determinante de este dimorfismo es la temperatura. Temperaturas mayores de 28 °C generan estructuras ovoides gemantes (levaduras) y temperaturas

menores de 28 °C dan origen a pseudohifas (Pereira *et al.*, 2020). También es probable que dicho cambio fenotípico haya sido adquirido para lograr una rápida respuesta a alteraciones de su microambiente y es lo que le confiere a *C. albicans* la capacidad de supervivencia en micronichos ambientales muy diversos en el interior del ser humano (Naglik *et al.*, 2019).

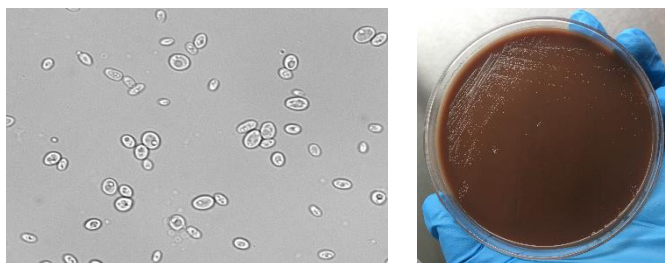


Figura 1. A. Microscopía de luz de *Candida albicans*. B. Agar chocolate con colonias puntiformes blancas, discretamente mucoides de *Candida albicans*

Epidemiología

La candidiasis es una de las enfermedades oportunistas que con mayor frecuencia se presenta en los seres humanos, tanto en niños como en adultos. La primera fuente de infección para esta enfermedad es el mismo paciente. Los tractos digestivo y respiratorio, junto con las mucosas oral y vaginal son los principales reservorios de *C. albicans* (White, 2019). Es decir, la mayoría de las candidiasis representan una infección endógena. Solo en casos aislados la enfermedad es adquirida por contacto interpersonal como lo son la estomatitis neonatal candidiásica y la balanitis candidiásica, entre otras (Naglik *et al.*, 2019; White, 2019). Algunos estudios señalan que las manos de los profesionales sanitarios actúan como posibles reservorios en la transmisión nosocomial de éste patógeno.

Su temperatura óptima de crecimiento es 37 °C, pero puede crecer incluso en temperaturas de hasta 25 °C. La supervivencia de estas levaduras es mayor en zonas cálidas y húmedas del organismo y no tiene predilección por el clima, la condición socioeconómica o la situación geográfica. Afecta a individuos de cualquier edad, raza o sexo y solo se han encontrado ligeras diferencias regionales; por ejemplo, la candidiasis interdigital es más común en zonas tropicales y la onicomiosis sin paroniquia en climas fríos (Lipner & Scher, 2019). Además de residir en el ser humano, se han aislado especies de *Candida* del suelo, animales, entornos hospitalarios, alimentos y objetos inanimados, esto es, cepillos de dientes y jabones entre otros implementos de aseo personal (Lipner & Scher, 2019; Khalid *et al.*, 2021).

Con el advenimiento de nuevos avances médicos y tecnológicos se ha incrementado la incidencia de candidiasis diseminada. En las últimas décadas, *Candida spp.* ha representado el cuarto grupo de microorganismos que con mayor frecuencia se aísla de muestras clínicas en pacientes de Estados Unidos con infecciones septicémicas, superando a cualquier patógeno gram-negativo individual (Taudorf *et al.*, 2019) (Tabla 3).

Tabla 3. Infecciones septicémicas intra hospitalarias. Patógenos asociados con mayor frecuencia

N°	Patógeno	% cepas*
1	Estafilococo Coag. (-)	31.9%
2	Staphylococcus aureus	15.7%
3	Enterococcus spp.	11.1%
4	Candida spp.	7.6%
5	Escherichia coli.	5.7%
6	Klebsiella spp.	5.4%
7	Enterobacter spp.	4.5%
8	Pseudomonas spp.	4.4%
9	Serratia spp.	1.4%
10	S. grupo viridans.	1.4%

Fuente: Compilación de datos aportados por Taudorf *et al.*, (2019).

Inmunología/Patología

Candida spp. reside como comensal en las membranas mucosas del ser humano especialmente del tracto gastrointestinal, entablando relaciones endosimbióticas con algunas bacterias benéficas que facilitan la asimilación de nutrientes y la fermentación de azúcares. Situaciones que alteren la microflora comensal permiten a *Candida spp.* proliferar e invadir tejidos adyacentes e incluso diseminarse por vía hematogena.

Se han descrito varios mecanismos por los cuales las bacterias favorecen o disminuyen el riesgo de adquirir la infección por *C. albicans*. Estudios en modelos murinos muestran que la colonización de la vía urinaria por *Escherichia*

coli favorece la adhesión de *C. albicans* al epitelio (Yoo *et al.*, 2020) y de forma contraria, la presencia de *C. albicans* en la vía respiratoria aumenta el riesgo de neumonía asociada a ventilador por *Pseudomonas aeruginosa* (de Lorenzo, 2014). En contraste, los lactobacilos que se encuentran en el tracto gastrointestinal y la mucosa vaginal compiten con *C. albicans* y segregan sustancias que disminuyen su adhesión e invasión de estas estructuras (Leung *et al.*, 2020).

La presentación antigénica se encuentra a cargo de las células dendríticas, éstas con la formación de citoquinas proinflamatorias favorecen la fagocitosis de las levaduras a través de los polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos (Alarcón *et al.*, 2016). La interleucina 12 (IL-12) vira la respuesta inmune hacia una respuesta tipo Th1 proinflamatoria que controla la infección ya que por medio del INF- γ y la IL-2 se refuerza la acción fagocítica de los macrófagos y neutrófilos para así depurar el hongo. Aunque de forma paralela la respuesta inmune tipo Th2 permite la formación de anticuerpos, estos no son efectivos dada la naturaleza de las levaduras de *Candida spp* (variación antigénica y alto contenido de epítopes) (Alarcón *et al.*, 2016; Taudorf *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2020).

In vitro se han postulado factores de virulencia asociados *Candida* pero, la situación *in vivo* es mucho más compleja (Colombo *et al.*, 2017; Pereira *et al.*, 2020). Dentro de los factores más aceptados se encuentran: la producción de proteasas y fosfolipasas que degradan queratina y colágeno para facilitar la invasión tisular; la conversión de levadura a hifa, ya que esta última es más resistente a la fagocitosis y contiene un mayor número de enzimas proteolíticas; y la expresión de moléculas inmunoreguladoras que contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped (Colombo *et al.*, 2017).

Manifestaciones Clínicas

Candidiasis Cutáneas y de Anexos

Intertrigo candidiásico: Se trata de la forma más frecuente de candidiasis cutánea, Shroff y colaboradores (Pappas *et al.*, 2018) estiman que aproximadamente el 75%. Puede ser de pequeños pliegues (surcos interdigitales de manos y pies) o de grandes pliegues (inguinales, axilares, submamaros, intergluteos o abdominales en pacientes obesos), y se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculo-pústulosas que aumentan de tamaño, se rompen y provocan maceración y fisuras. Al examen físico se observan áreas eritematosas, brillantes que se extienden de modo centrífugo y simétrico a ambos lados del pliegue.

Paroniquia/Onicomiosis: La paroniquia causada por este hongo presenta una zona de inflamación dolorosa bien delimitada, brillante y tensa, que puede acompañarse de secreción purulenta. Es más común en personas que introducen las manos con frecuencia en el agua (amas de casa, personal sanitario y trabajadores de lavanderías). La afección periungueal puede extenderse y generar infección de la uña, produciendo así la onicomiosis (Tchernev *et al.*, 2012). En la onicomiosis el hongo penetra la matriz y la lámina ungueal produciendo surcos transversales, superficie convexa, áspera y finalmente distrofia total en la figura 2. Otra forma de presentación es la onicomiosis distal, generalmente no hay alteración en la lámina ungueal, pero debido al hiperqueratosis producida, la lámina se separa de su lecho.



Figura 2. Onicomiosis. Lesión blanco amarillenta con hiperqueratosis y onicolisis

Candidiasis cutánea generalizada: Este tipo de candidiasis es poco frecuente en adultos pero en pacientes pediátricos y pacientes inmunosuprimidos representa una causa importante de morbimortalidad. Para todos los grupos de edad el espectro de esta enfermedad es amplio y puede causar: a) Infección asintomática; b) Erupción cutánea generalizada autolimitada y benigna, e c) Infección sistémica grave con o sin manifestaciones en piel. Las lesiones cutáneas van desde máculas y pápulas eritematosas hasta vesículas y ampollas. En ocasiones el cuadro inicia con un eritema generalizado o parcheado (Jafarian *et al.*, 2019; Bhattacharya *et al.*, 2020).

Se ha descrito una forma llamada candidiasis mucocutánea crónica (CMC) se observa casi en su totalidad en pacientes que padecen de una selectiva deficiencia de la inmunidad celular contra *Candida*. En los pacientes existe anergia cutánea al realizar los test intradérmicos, esto es debido a que no existe una correcta diferenciación de linfocitos T (van de Veerdonk & Netea, 2016; Humbert *et al.*, 2018; Khosravi *et al.*, 2018). Por otro lado, el linaje B y los niveles séricos de

inmunoglobulinas suelen encontrarse dentro de los límites normales (Humbert *et al.*, 2018). Estudios recientes muestran que existe relación con algunas alteraciones genéticas y la enfermedad (mutaciones en el CARD9 y deficiencia de Dectina-1, entre otras) (Erdős & Maródi, 2010; Alves De Medeiros *et al.*, 2016). La CMC se caracteriza por diversas infecciones candidiásicas en piel, uñas y mucosas, heterogéneas, de progresión lenta y que no remiten con el tratamiento adecuado. Suele aparecer durante la infancia y rara vez en la edad adulta. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, pero la enfermedad suele iniciar con afectación mucosa seguida de alteraciones ungueales y finalmente manifestaciones cutáneas en la tabla 4.

Tabla 4. Manifestaciones de la candidiasis mucocutánea crónica

Mucosas	Ungueales	Cutáneas
Eritema	Paroniquia	Eritema
Placas	Hiperqueratosis Onicosis	Pápulas
Atrofia		Vesículas
Fístulas		Pústulas
		Erosión

Fuente: Compilación de datos aportados por van de Veerdonk & Netea, (2016); Humbert *et al.*, (2018); Khosravi *et al.*, (2018).

Candidiasis en Mucosas

Estomatomicosis: Generalmente cursa con formación de placas blanquecinas, de fondo eritematoso, que sangra con facilidad y afecta prácticamente toda la mucosa orofaríngea (frenillos, lengua, encías y pared posterior) (Millsop & Fazel, 2016). Las formas más frecuentes de presentación son la candidiasis atrófica aguda y la queilitis angular por *Candida*, pero también existen la candidiasis atrófica crónica, la leucoplaquia por *Candida* y la glositis romboidea. Esta enfermedad ha aumentado su incidencia debido al uso de corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma (Kinkela Devcic *et al.*, 2021), el aumento en la incidencia del cáncer y el SIDA.

Esofagitis Candidiásica: La esofagitis candidiásica es una entidad que se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben quimioterapia y en pacientes con SIDA. Casi en su totalidad, los casos de candidiasis esofágica son causados por *C. albicans* (Mohamed *et al.*, 2019). La enfermedad se adquiere por invasión contigua a partir de las lesiones orales. Los síntomas de la esofagitis son la odinofagia, el dolor retroesternal y la sensación de cuerpo extraño, usualmente el vómito se encuentra presente. El diagnóstico se hace por biopsia durante la endoscopia, microscópicamente se observa invasión tisular en la figura 3.

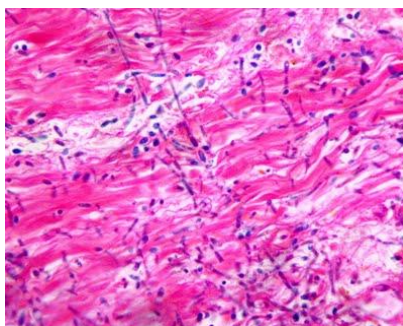


Figura 3. Hifas y pseudohifas de Candida invadiendo el músculo liso esofágico

Vaginitis Candidiásica: Es la segunda forma más común de presentación de la candidiasis y la que mayor índice de recurrencia ostenta (Dovnik *et al.*, 2015). Es más común en pacientes diabéticos, mujeres embarazadas y aquellas que hayan recibido antibióticos durante largos periodos de tiempo (Spence, 2010).

La vaginitis por *Candida* cursa con inflamación de la mucosa, leucorrea blanca, grumosa, espesa y no fétida. Es usual que las lesiones se extienden a las regiones vulvar y perineal, de ser así, éstas se tornan descamativas y pueden formarse pápulas y pústulas. Los síntomas más comunes en la consulta son el prurito intenso, la incomodidad ante la leucorrea y el dolor que se presenta al momento de tener relaciones sexuales (dispareunia). Al examen físico se pueden observar lesiones pseudomembranosas o placas adheridas a las paredes vaginales (Spence, 2010; Dovnik *et al.*, 2015; Brown & Drexler, 2020). Es común que los compañeros sexuales de las pacientes que cursan con vaginitis desarrollen balanitis o balanopostitis posiblemente por un mecanismo de transmisión interpersonal (Lisboa *et al.*, 2009; Yao *et al.*, 2018).

Diagnóstico

El diagnóstico de una infección por *C. albicans* se basa en una adecuada anamnesis, un examen físico completo y en caso de ser necesario, estudios paraclínicos. Debido a que *C. albicans* hace parte de la flora comensal del ser humano y habita en prácticamente toda la superficie externa e interna del organismo, el hecho de aislar la levadura en cultivos no confirma el diagnóstico excepto de líquidos estériles como líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, sangre, entre otras (Freeman Weiss *et al.*, 2021).

El diagnóstico de candidiasis se realiza con la presencia de dos elementos fundamentales: obtención del microorganismo y forma clínica compatible con la enfermedad, siendo esto para todas las formas cutáneas y mucocutáneas dada la facilidad con que el espécimen se obtiene. Por otro lado, el diagnóstico de candidiasis invasora representa todavía un gran reto para el personal de salud y se basa en diversos métodos como son la demostración del hongo en los tejidos (examen directo), el cultivo de *Candida* a partir de sitios estériles y la detección de biomarcadores (anticuerpos, antígenos y DNA). A pesar de los muchos avances tecnológicos la mejor estrategia para llegar a un diagnóstico y tratamiento tempranos continúa siendo el emplear una batería de pruebas diagnósticas asociadas a los aspectos clínicos del paciente (Millsop & Fazel, 2016; Pappas *et al.*, 2018; Freeman Mohamed *et al.*, 2019; Weiss *et al.*, 2021).

Un diagnóstico correcto inicia con una adecuada selección, obtención y remisión de la muestra. Los sitios no estériles presentan dificultades en su valoración y aun los cultivos cuantitativos no logran diferenciar entre colonización e infección (Millsop & Fazel, 2016). Para aumentar la probabilidad de observación y aislamiento podemos emplear el pretratamiento de las muestras por medio de la centrifugación para concentrar los hongos, la lisis-centrifugación para liberar las formas intracelulares y la maceración en el caso de biopsias de tejido (Dovnik *et al.*, 2015; Freeman Weiss *et al.*, 2021). Las pruebas de rutina son las siguientes:

- *Examen directo*: Determina la presencia del hongo. Suele dar falsos negativos si hay pocas estructuras fúngicas, siendo más sensible el cultivo (Freeman Weiss *et al.*, 2021).
- *Tinciones*: Permite ver estructuras específicas del hongo. Las blastoconidias ovaladas, unigemantes o multigemantes, de pared delgada con pseudohifas son las más comúnmente observadas. Las tinciones de Gram, Wright, Giemsa y blanco de calcoflúor son las más utilizadas (Freeman Weiss *et al.*, 2021).
- *Histopatología*: Permite diferenciar colonización de invasión y se considera el método definitivo en el diagnóstico de candidiasis invasora (Freeman Weiss *et al.*, 2021).
- *Cultivo*: *Candida* es un microorganismo poco exigente, crece en medios de cultivo convencionales (Sabouraud, extracto de malta) e incluso en medios de cultivo para bacterias (agar sangre, agar chocolate). En la actualidad se cuenta con medios de cultivo cromógenos para la detección rápida de especies. Estos medios resultan ser muy útiles en el momento de proceder a una terapia antifúngica rápida (Brown & Drexler, 2020). El tiempo de crecimiento varía de acuerdo a la especie (*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* de 3 a 4 días; *C. krusei* y *C. glabrata* hasta 10 días). Es importante tener en cuenta que un hemocultivo negativo no descarta la infección (sensibilidad del 44%) pero, uno solo positivo es confirmatorio de candidemia (Lisboa *et al.*, 2009; Yao *et al.*, 2018). Los cultivos en orina se consideran positivos para la infección cuando el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) es mayor a 1×10^4 por mililitro (Freeman Weiss *et al.*, 2021).

En las unidades de cuidado crítico los cultivos de vigilancia tienen un valor pronóstico muy importante ya que permiten predecir el riesgo de candidiasis sistémica o invasiva en este grupo de pacientes. El Índice de Colonización (IC; también llamado Índice de Pittet; IP) se define como el número total de lugares anatómicos colonizados (cultivos positivos), dividido por el número total de muestras, siendo tomadas mínimo cinco muestras anatómicas (Talapko *et al.*, 2021). Un índice mayor de 0,5 indica posible candidiasis sistémica/invasiva (VPP 93%) (Epelbaum & Chasan, 2017; Bassetti *et al.*, 2019). La identificación de la especie es crucial pues permite establecer tempranamente el régimen terapéutico a utilizar (especialmente si se aíslan *C. glabrata* o *C. krusei*) (Ostrosky-Zeichner & Al-Obaidi, 2017).

Tratamiento

El tratamiento de la candidiasis se basa principalmente en polienos, azoles y equinocandinas en la tabla 5. Los polienos incluyen la anfotericina B y la nistatina, los cuales generan una ruptura de la membrana de las células fúngicas y fuga de componentes intracelulares a través de la unión al ergosterol. La anfotericina B tiene un espectro amplio de actividad contra diversas especies de *Candida* pero su perfil de seguridad limita su uso por el alto riesgo de nefrotoxicidad. Con el fin de reducir su toxicidad se han introducido formas lipídicas de anfotericina B. Sin embargo, debido a su alto costo no están disponibles en todos los entornos hospitalarios (Vila *et al.*, 2016).

Los azoles de primera generación (fluconazol e itraconazol) y segunda generación (voriconazol y posaconazol), son inhibidores de la enzima C14 α -lanosterol desmetilasa involucrada en la biosíntesis del ergosterol, impidiendo la formación e integridad de las membranas celulares en la tabla 6. Constituye el tratamiento de elección para candidiasis del sistema nervioso central y ocular, debido a la buena biodistribución en el líquido cefalorraquídeo y el humor vítreo. El desarrollo de resistencia cruzada por mutaciones puntuales de la enzima C14 α -lanosterol desmetilasa o sobreexpresión de bombas de reflujo específicas se presentan como un importante impedimento terapéutico con los azoles (Vila *et al.*, 2016; Pristov & Ghannoum, 2019).

Tabla 5. Esquemas de tratamiento según forma clínica

Forma clínica	Antifúngico	Dosis	Duración
Vaginitis	Fluconazol	150 o 200 mg	dosis única
Esofagitis	Fluconazol	400 mg c/12 h	14 días
	Caspofungina	70 mg dosis inicial, continuar 50 mg	14 días
Candidemia	Caspofungina	70 mg dosis inicial, continuar 50 mg	Acorde a evolución clínica y paraclínica
	Fluconazol	800 mg dosis inicial, continuar 400 mg/día	

Fuente: Compilación de datos aportados por Colombo *et al.*, (2017); Bassetti *et al.*, (2019); Bhattacharya *et al.*, (2020); Freeman Weiss *et al.*, (2021).

Tabla 6. Antifúngico de elección según la especie

Especie	Azoles	Equinocandinas	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++
<i>C. krusei</i>	-	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	-	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++
<i>C. lusitaniae</i>	+	+++	++
<i>C. guilliermondii</i>	+++	+++	+
<i>C. dubliniensis</i>	+++	+++	+++

Notas: +++ Clínicamente activo, primera línea de tratamiento. ++ Clínicamente activo, segunda línea de tratamiento. + Clínicamente menos activo, Segunda línea de tratamiento. - Clínicamente menos activo, tercera línea de tratamiento, Sin actividad. **Fuente:** Compilación de datos aportados por Vila *et al.*, (2016); Colombo *et al.*, (2017); Bassetti *et al.*, (2019); Pristov & Ghannoum, (2019); Bhattacharya *et al.*, (2020).

Por último, las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina), son antifúngicos dirigidos exclusivamente a inhibir la síntesis de el 1,3- β -D-glucano, un polisacárido indispensable en la estabilidad de la pared fúngica; además, se reconoce un alto perfil de seguridad comparado con otros antimicóticos. Un aumento en su uso profiláctico o terapéutico para candidiasis por *C. albicans* ha generado una resistencia debido a las mutaciones en el gen *fksl*, cuya expresión codifica la enzima 1,3- β -D-glucano sintasa (Patil & Majumdar, 2017; Pristov & Ghannoum, 2019).

Las biopelículas (biofilm) de *C. albicans* dificultan el tratamiento debido a la escasez de medicamentos específicos. La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares en la formación y el mantenimiento de las biopelículas permite el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a este mecanismo de virulencia. Debido a que los antifúngicos más utilizados están dirigidos únicamente a dos dianas terapéuticas (biosíntesis de ergosterol y síntesis de 1,3- β -D-glucano), es necesario desarrollar fármacos dirigidos a la formación de biopelículas, lo que teóricamente, reduciría las tasas de recaídas (Nobile & Johnson, 2015; Pappas *et al.*, 2015; Cortés *et al.*, 2020).

Conclusión

La candidiasis es la infección fúngica invasiva más común y la *Candida albicans* el principal agente etiológico, con una alta tasa de mortalidad en pacientes inmunosuprimidos o con otras condiciones subyacentes que los predisponen. Dentro de los factores de virulencia asociados *Candida* se encuentran: la producción de proteasas y fosfolipasas que degradan queratina y colágeno para facilitar la invasión tisular; la conversión de levadura a hifa y la expresión de moléculas inmunoregulatoras que contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped. El intertrigo candidiásico, es la forma más frecuente de candidiasis cutánea caracterizada por la presencia de lesiones vesículo-pustulosas con áreas eritematosas. La esofagitis candidiásica es una entidad que se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben quimioterapia y en pacientes con SIDA. El diagnóstico de una infección por *C. albicans* se basa en una adecuada anamnesis, un examen físico completo, el hecho de aislar la levadura en cultivos no confirma el diagnóstico debido a que hace parte de la flora comensal del ser humano externa e interna del organismo. Los antifúngicos más utilizados están dirigidos a dos dianas terapéuticas, biosíntesis de ergosterol y síntesis de 1,3- β -D-glucano, sin embargo, su uso indiscriminado ha aumentado las tasas de resistencia antifúngica y recaída de infecciones.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

- Alarcón, P., González, M., & Castro, R. (2016). Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista médica de Chile*, 144(7), 910–916. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872016000700013>
- Alves De Medeiros, A. K., Lodewick, E., Bogaert, D. J. A., Haerynck, F., van Daele, S., Lambrecht, B., Bosma, S., Vanderdonck, L., Lortholary, O., Migaud, M., Casanova, J. L., Puel, A., Lanternier, F., Lambert, J., Brochez, L., & Dullaers, M. (2016). Chronic and Invasive Fungal Infections in a Family with CARD9 Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 36(3), 204–209. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0255-8>
- Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., & Wolff, M. (2019). Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(04), 524–539. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693704>
- Bhattacharya, S., Sae-Tia, S., & Fries, B. C. (2020). Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*, 9(6), 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
- Brown, H., & Drexler, M. (2020). Improving the Diagnosis of Vulvovaginitis: Perspectives to Align Practice, Guidelines, and Awareness. *Population Health Management*, 23(S1), S-3. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0265>
- Colombo, A. L., Júnior, J. N. D. A., & Guinea, J. (2017). Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(6), 528–538. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000411>
- Cottier, F., & Hall, R. A. (2020). Face/Off: The Interchangeable Side of *Candida Albicans*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00471>
- Cortés, J. A., Ruiz, J. F., Melgarejo-Moreno, L. N., & Lemos, E. V. (2020). Candidemia en Colombia. *Biomédica*, 40(1), 195–207. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4400>
- Dadar, M., Tiwari, R., Karthik, K., Chakraborty, S., Shahali, Y., & Dhama, K. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microbial Pathogenesis*, 117, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>
- de Lorenzo, V. (2014). *Pseudomonas aeruginosa*: the making of a pathogen. *Environmental Microbiology*, 17(1), 1–3. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12620>
- Dovnik, A., Golle, A., Novak, D., Arko, D., & Takač, I. (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*, 24(1). <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>

- Epelbaum, O., & Chasan, R. (2017). Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clinics in Chest Medicine*, 38(3), 493–509. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.010>
- Erdős, M., & Maródi, L. (2010). Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 367–368. <https://doi.org/10.1056/nejmc0911468>
- Freeman Weiss, Z., Leon, A., & Koo, S. (2021). The Evolving Landscape of Fungal Diagnostics, Current and Emerging Microbiological Approaches. *Journal of Fungi*, 7(2), 127. <https://doi.org/10.3390/jof7020127>
- Humbert, L., Cornu, M., Proust-Lemoine, E., Bayry, J., Wemeau, J. L., Vantghem, M. C., & Sendid, B. (2018). Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02570>
- Jafarian, H., Badiee, P., Ghasemmi, F., & Malek-Hosseini, S. A. (2019). Severe Cutaneous Candidiasis in a Liver Transplant Patient. *Int J Organ Transplant Med*, 10(1), 46–50.
- Kadosh, D. (2019). Regulatory mechanisms controlling morphology and pathogenesis in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.04.005>
- Khalid, G. S., Hamrah, M. H., Ghafary, E. S., Hosseini, S., & Almasi, F. (2021). Antibacterial and Antimicrobial Effects of Xanthorrhizol in the Prevention of Dental Caries: A Systematic Review. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 15, 1149–1156. <https://doi.org/10.2147/dddt.s290021>
- Khosravi, A., Mansouri, P., Saffarian, Z., Vahedi, G., & Nikaein, D. (2018). Chronic mucocutaneous candidiasis, a case study and literature review. *Journal de Mycologie Médicale*, 28(1), 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.004>
- Kinkela Devcic, M., Simonic-Kocijan, S., Prpic, J., Paskovic, I., Cabov, T., Kovac, Z., & Glazar, I. (2021). Oral Candidal Colonization in Patients with Different Prosthetic Appliances. *Journal of Fungi*, 7(8), 662. <https://doi.org/10.3390/jof7080662>
- Klein, R. D., & Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 18(4), 211–226. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
- Leung, A. K., Lam, J. M., Leong, K. F., Hon, K. L., Barankin, B., Leung, A. A., & Wong, A. H. (2020). Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 14(1), 32–45. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666191026090713>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2019). Onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 853–867. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>
- Lisboa, C., Santos, A., Dias, C., Azevedo, F., Pina-Vaz, C., & Rodrigues, A. (2009). *Candida balanitis*: risk factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(7), 820–826. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03533.x>
- Millsop, J. W., & Fazel, N. (2016). Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.022>
- Mohamed, A. A., Lu, X. L., & Mounmin, F. A. (2019). Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/3585136>
- Naglik, J. R., Gaffen, S. L., & Hube, B. (2019). Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.002>
- Nobile, C. J., & Johnson, A. D. (2015). *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology*, 69(1), 71–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>
- Odabasi, Z., & Mert, A. (2019). *Candida* urinary tract infections in adults. *World Journal of Urology*, 38(11), 2699–2707. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02991-5>
- Ostrosky-Zeichner, L., & Al-Obaidi, M. (2017). Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(3), 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.005>
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>

- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Patil, A., & Majumdar, S. (2017). Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(12), 1635–1660. <https://doi.org/10.1111/jphp.12780>
- Pereira, R., Santos Fontenelle, R., Brito, E., & Morais, S. (2020). Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 131(1), 11–22. <https://doi.org/10.1111/jam.14949>
- Polke, M., Hube, B., & Jacobsen, I. D. (2015). *Candida* Survival Strategies. *Advances in Applied Microbiology*, 139–235. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2014.12.002>
- Pristov, K., & Ghannoum, M. (2019). Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 792–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>
- Puerta-Alcalde, P., Soriano, C., Soriano, A., & García-Vidal, C. (2018). Top-ten papers in fungal infection (2015–2017). *Rev Esp Quimioter*, 31, 32–34.
- Spence D. (2010). Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ clinical evidence*, 2010, 0815
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- Taudorf, E., Jemec, G., Hay, R., & Saunte, D. (2019). Cutaneous candidiasis – an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(10), 1863–1873. <https://doi.org/10.1111/jdv.15782>
- Tchernev, G., Penev, P. K., Nenoff, P., Zisova, L. G., Cardoso, J. C., Taneva, T., Ginter-Hanselmayer, G., Ananiev, J., Gulubova, M., Hristova, R., Nocheva, D., Guarneri, C., Martino, G., & Kanazawa, N. (2012). Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 163(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0139-3>
- van de Veerdonk, F. L., & Netea, M. G. (2016). Treatment options for chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Infection*, 72, S56-S60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.023>
- Vila, T., Romo, J. A., Pierce, C. G., McHardy, S. F., Saville, S. P., & Lopez-Ribot, J. L. (2016). Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence*, 8(2), 150–158. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1197444>
- Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Vidal Bonifacio, B., Lopez-Ribot, J. L., & Uppuluri, P. (2019). *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.04.001>
- White, P. L. (2019). Recent advances and novel approaches in laboratory-based diagnostic mycology. *Medical Mycology*, 57(Supplement_3), S259-S266. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy159>
- Yao, X. Y., Zhou, X. B., Zhang, W. G., Liu, B. Y., Wen, G. D., Zhang, J. Z., & Zhou, C. (2018). *Candida balanitis* with Hyperplastic Plaque Mimicking Vascular Neoplasm. *Chinese Medical Journal*, 131(10), 1253–1254. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.231514>
- Yoo, Y. J., Kim, A. R., Perinpanayagam, H., Han, S. H., & Kum, K. Y. (2020). *Candida albicans* Virulence Factors and Pathogenicity for Endodontic Infections. *Microorganisms*, 8(9), 1300. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091300>