

Candidiasis secundaria a tratamiento antibiótico en atención primaria *Candidiasis secondary to antibiotic treatment in primary care*

J.C. Tres¹, M. Urriaga²

RESUMEN

Fundamento. Desde el Centro de Farmacovigilancia de Navarra se diseñó y promovió un estudio observacional prospectivo con el objetivo de estimar la incidencia de candidiasis y su relación con el consumo de antibióticos de amplio espectro.

Material y métodos. El trabajo de campo se realizó con la participación de facultativos de Atención Primaria, durante una semana de duración, incluyendo todos los tratamientos antibióticos previamente seleccionados prescritos en ese tiempo por cualquier patología, a la búsqueda de determinadas manifestaciones clínicas y valorando la existencia de una serie de factores predisponentes.

Resultados. De los 1.430 pacientes tratados (por 158 médicos de familia en 1.098 casos y por 29 pediatras en 332 casos) hubo 49 casos de candidiasis localizada, lo que produce una incidencia del 3,43% (IC 2,61-4,53).

El grupo antibiótico más frecuentemente implicado fue el de las penicilinas, con un riesgo relativo de dos con respecto al resto de antibióticos (1,1 < RR < 3,78) IC_{95%} y de éstas la asociación de amoxicilina-clavulánico presentó un riesgo relativo de 3,34 (1,54 < RR < 7,26) IC_{95%} frente al resto de penicilinas.

Conclusiones. Es de destacar la escasa incidencia de candidiasis en la población pediátrica con 6 casos (1,6%), 4 de ellos de localización orofaríngea. Teniendo en cuenta la clásica presentación de esta infección en la población infantil bajo la forma de candidiasis aguda pseudomembranosa (muguet), no sería exagerado pensar que, en este grupo de edad, además de la forma clínica comentada, existiera una segunda manifestación bajo la forma de candidiasis orofaríngea secundaria a tratamiento antibiótico como entidad independiente, pobremente representada debido, quizás, a la poca presencia de factores de riesgo en este grupo de edad.

Palabras clave: Candidiasis. Antibióticos. Atención Primaria.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (3): 283-299.

1. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Hospital de Navarra. Pamplona.
2. Sección de Enfermedades Infecciosas y Control de Brotes. Instituto de Salud Pública. Pamplona.

* Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo de médicos de nuestra comunidad que integraron en su día el grupo de trabajo para el estudio de la candidiasis por antibióticos y cuyos nombres se recogen al final del texto (Anexo 2).

Aceptado para su publicación el 31 de mayo de 2001.

ABSTRACT

Background. At the Pharmacological Vigilance Centre of Navarra a prospective observational study was designed and promoted aimed at estimating the incidence of candidiasis and its relation with the consumption of a wide spectrum of antibiotics.

Material and methods. The field work, which lasted for one week, was carried out with the participation of Primary Care physicians, and included all of the previously selected antibiotic treatments prescribed during that time for any pathology, a search for determinate clinical manifestations, and an evaluation of the existence of a series of predisposing factors.

Results. Of the 1,430 patients treated (by 158 family doctors in 1,098 cases and by 29 paediatricians in 332 cases) there were 49 cases of localised candidiasis, which gives an incidence of 3.43% (IC 2.61-4.53).

The most frequently involved antibiotic group was that of the penicillins, with a relative risk of two with respect to the rest of the antibiotics (1.1 < RR < 3.78) IC_{95%} and, amongst these, the association of clavulanic-amoxycillin showed a relative risk of 3.34 (1.54 < RR < 7.26) IC_{95%} against the rest of the penicillins.

Conclusions. It is worth noting the scarce incidence of candidiasis in the paediatric population with just six cases (1.6%), four of them with an oropharyngeal localisation. Bearing in mind that the classic manifestation of this infection in the infant population takes the form of acute pseudomembranous candidiasis, it would not be an exaggeration to think that in this age group, besides the clinical form that has been mentioned, there is a second manifestation in the form of oropharyngeal candidiasis as a secondary effect of antibiotic treatment as an independent entity. Its poor representation is perhaps due to the scarce presence of risk factors in this age group.

Key words. Candidiasis. Antibiotics. Primary care.

Correspondencia

Juan Carlos Tres Belzunegui
Centro de Farmacovigilancia de Navarra
Hospital de Navarra
Irunlarrea, s/n
31008 Pamplona
Tfno. 948 422584
E-mail: jtresbel@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Para muchos autores, *Cándida spp* forma parte de la flora normal de piel, vagina y orofaringe. Otros, en menor medida, creen que el hallazgo de estas especies en dichas localizaciones es anómalo¹⁻³. De alguna manera, bien por colonización "de novo" o por aumento de su patogenicidad, dependiendo de factores relacionados con el huésped, con el medio y con el organismo infectante, este hongo produce determinadas manifestaciones clínicas según sea su localización^{4,6}. Tradicionalmente se ha aceptado que *Cándida* –comensal en las localizaciones citadas– puede producir una infección localizada cuando se presentan unas determinadas condiciones del medio^{5,8}. Entre éstas jugaría un papel preponderante la desaparición –merced a la acción de los antibióticos de amplio espectro– de los gérmenes vecinales, lo que produciría un desequilibrio que favorecería el sobrecrecimiento candidiásico^{4,9}.

La candidiasis orofaríngea en la población pediátrica puede tener al menos dos formas clínicas de presentación: candidiasis aguda pseudomembranosa (muguet) y candidiasis atrófica aguda, esta última mucho más frecuente entre la población adulta y relacionada estrechamente con la depresión de la flora bacteriana producida por el uso de corticoides inhalados y antibióticos de amplio espectro^{4,5,10-15}. La mayoría de los autores consideran a *Cándida albicans* como un habitante normal en el tracto genital femenino, quizás procedente de tubo digestivo. Se desconoce la historia natural de la candidiasis vaginal asintomática, pudiendo la colonización durar meses e incluso años antes de que ciertos factores favorecedores de los mecanismos de virulencia del hongo o por disminución de los mecanismos de defensa del huésped, hagan que esa colonización se convierta en infección clínica patente^{16,21}. Se podría considerar la balanitis y balanopostitis candidiásica como el equivalente masculino de la candidiasis vaginal, aunque otros autores consideran estos cuadros como pertenecientes a la forma dermatológica de la candidiasis^{1,16,20}. La afectación cutánea por *Cándida* se localiza en zonas determinadas de piel, zonas intertriginosas, donde, especialmente en personas mayo-

res u obesas, es difícil la ventilación e higiene, pudiendo estos factores favorecer la infección micótica²⁰.

Tradicionalmente se ha considerado al cultivo como el método diagnóstico a utilizar preferentemente. Hoy en día se cuestiona seriamente su utilidad, ya que posee poca sensibilidad y especificidad, pudiendo haber hasta un 60% de falsos positivos y entre un 20-30% de falsos negativos^{13,15,22,23}.

Es bien conocida entre los profesionales sanitarios la relación existente entre el uso de antibióticos de amplio espectro y la aparición de candidiasis localizada (orofaríngea, genital y dermatológica)²⁴. Estas localizaciones comparten algunas características comunes en cuanto a la forma de infección y a los factores predisponentes o desencadenantes^{25,26}. La epidemiología de estos factores y de sus mecanismos patogénicos no ha sido estudiada adecuadamente y el diagnóstico y tratamiento permanecen poco definidos^{1,13,15}.

El objetivo del presente trabajo ha sido estimar la incidencia de candidiasis y su relación con el consumo de antibióticos de amplio espectro en el ámbito de Atención Primaria de Navarra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional prospectivo con objeto de recoger información del mayor número posible de pacientes que fueran tratados con antibiótico de amplio espectro en consultas de Atención Primaria de Centros de Salud del dispositivo público asistencial de Navarra. Se hizo una selección previa con los antibióticos relacionados con esta patología tras consultar la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

El tipo de muestreo consistió en una muestra consecutiva de todos los pacientes a los que se prescribiese ese tratamiento, en el periodo comprendido de lunes a viernes de una semana determinada.

Para facilitar el trabajo a los colaboradores, se diseñó una hoja de recomendaciones que recogía escuetamente los antibióticos incluidos en el estudio, las manifestaciones clínicas sugestivas de can-

didiasis localizada y los factores de riesgo más frecuentes tras revisión bibliográfica.

Los antibióticos incluidos en el estudio fueron: amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, azitromicina, cefalosporinas, ciprofloxacina, claritromicina, cotrimoxazol, eritromicina, norfloxacina, ofloxacina y roxitromicina.

Las manifestaciones clínicas sugestivas de candidiasis se resumieron en:

- candidiasis oral: dolor, lesiones blancas en mucosa (marrones o negras) fisuras en lengua, odinofagia, glosodinia, lengua roja o depapilada, glositis romboidea.
- candidiasis vaginal: prurito, disuria externa, dispareunia, leucorrea o flujo purulento, eritema zonal, placas blancas regionales.
- candidiasis dermatológica: prurito, escozor, eritema, exudado; uñas: paroniquia; balanopostitis: prurito, eritema, secreción, disuria; proctitis: prurito anal, eritema.

Como factores predisponentes de candidiasis se incluyó a la inmunodeficiencia, diabetes, desnutrición, fallo renal, embarazo, xerostomía, tabaquismo y fármacos (inmunodepresores, corticoides locales y/o sistémicos, antibióticos y estrógenos).

Tanto la variable de desenlace (existencia o no de clínica de candidiasis) como las variables predictoras (edad, sexo, factores predisponentes, patología a tratar, antibiótico utilizado, presentación del antibiótico, adecuación del tratamiento -adecuado si cumple las recomendaciones, en cuanto a indicación y duración, de la *Guide of Antimicrobial Therapy 1999-* y cumplimentación del tratamiento) se recogieron en una ficha expresamente diseñada para ello (Anexo 1).

Se diseñó una base de datos en formato Access 2.0 para el vaciado de datos de las fichas. El análisis univariado se efectuó con el programa Epiinfo 6.04 y el análisis multivariado mediante el programa SPSS/PC+9.0.

RESULTADOS

En el periodo del estudio, 1.430 pacientes fueron tratados con los antibióticos de

amplio espectro previamente seleccionados. De estos, 1.098 tratamientos fueron prescritos por médicos de familia y 332 por pediatras.

Participaron en el estudio 187 médicos, lo que supone un 47% de todos los médicos de Atención Primaria de Navarra, el 50% de los médicos de familia y el 34% de los pediatras. Pertenecían a 40 de los 52 centros de salud estando representadas las tres Áreas Sanitarias de Navarra.

La media de médicos participantes por Centro se situó en 4,67 (desviación estándar DE: 2,65) con un rango entre 1 y 13. La de tratamientos por centro fue de 25,75 (DE: 24,5) y un rango de 6 a 111. El número de tratamientos por médico fue de 7,64 (DE: 5,02) con un rango de 1 a 24. La media de tratamientos prescritos por médicos de familia fue de 6,94 y la de pediatras de 11,4.

Se observaron 49 casos con clínica positiva de candidiasis localizada, lo que supone una incidencia de 3,43% (IC_{95%}: 2,6-4,5%). Esta incidencia varía dependiendo de quien instaurase el tratamiento: así, es del 4,1% en pacientes de consultas de medicina general-medicina de familia frente al 1,2% en pacientes atendidos por pediatras. De la comparación de estas tasas de incidencia resulta un riesgo relativo de 3,41 (1,36 < RR < 6,87) IC_{95%}.

Por género, la ratio hombres/mujeres fue de 0,86 siendo la incidencia similar en ambos sexos. Así, el 3,3% de los varones y el 3,5% de las mujeres presentan clínica positiva de candidiasis. En todos los grupos de edad de los pacientes tratados, la ratio fue inferior a 1, siendo el máximo en el grupo de edad de 25 a 34 años: 0,73 y únicamente superior a 1 en el grupo de 0-14 años (Tabla 1).

Las características de la edad entre los pacientes con clínica positiva de candidiasis y pacientes sin clínica fue la siguiente: media 39,9 y 37,3 años, respectivamente, con una desviación estándar de 23,6 y de 27,0. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

En el grupo de edad de 0-14 años (población pediátrica), la incidencia de candidiasis fue de 1,6% (6 casos), si se

Tabla 1. Distribución de población en estudio por grupos de edad y género.

Edad	Varones		Mujeres		Total	
0-14	205	30,9%	170	22,2%	375	26,2%
15-24	67	10,1%	82	10,7%	149	10,4%
25-34	62	9,3%	85	11,1%	147	10,2%
35-44	63	9,5%	79	10,3%	142	9,9%
45-54	50	7,5%	56	7,3%	106	7,4%
55-64	63	9,5%	81	10,6%	144	10,1%
65-74	81	12,2%	92	12,0%	173	12,0%
>75	59	8,9%	75	9,8%	134	9,3%
No consta	14	2,1%	46	6,0%	60	4,1%
Total	664	100%	766	100%	1.430	100%

Tabla 2. Distribución de casos por sexo y edad.

Edad	Mujeres	Varones	Total	Nº tratamientos	
0-14	2	4	6	375	1,6%
15-24	6	2	8	149	5,4%
25-34	3	1	4	147	2,7%
35-44	4	5	9	142	6,3%
45-54	4	2	6	106	5,7%
55-64	2	2	4	144	2,8%
65-74	3	3	6	173	3,5%
>75	2	2	4	134	3,0%
No consta	2	-	2	60	3,3%
Total	28	21	49	1.430	3,4%

compara la incidencia para el resto de grupos de edad (4,07%), el riesgo relativo de presentar clínica positiva de candidiasis en menores de 15 años respecto al del resto de grupos de edad es de 0,39 ($0,17 < RR < 0,91$) IC_{95%} (Tabla 2).

En el grupo de 35 a 44 años, con 9 casos, existen 5 entre el sexo masculino (7,93%) que comparado con el 2,66% del resto de varones arroja exceso de riesgo de 2,81 ($1,07 < RR < 7,35$) IC_{95%}. Independientemente del género, la incidencia de candidiasis en ese grupo de edad es superior a la del resto de los grupos en su conjunto (6,3 vs 3,1%), siendo estas diferencias, además, estadísticamente significativas. $RR = 2,04$ ($1,01 < RR < 4,12$) IC_{95%}.

Doscientos cincuenta y cuatro pacientes (17,8%) presentaron algún factor predisponente. De éstos, 20 presentaron clínica sugestiva de candidiasis localizada y 234 permanecieron asintomáticos. Así, el riesgo relativo de padecer cualquier forma clínica de candidiasis teniendo algún factor predisponente es más de 3 veces superior que en caso de no tenerlo [$RR = 3,19$ ($1,81 < RR <$

5,55) IC_{95%}]. El grupo de edad con mayor proporción de factores predisponentes fue el de mayores de 75 años, con 47 afectados de 254, presentando una $\chi_{MH} = 30,93$, $p < 0,000000$ respecto a la proporción de los demás grupos de edad. Por otra parte, la pertenencia al grupo de edad de 0-14 años, con 11 casos sobre 375, presenta la mínima proporción de presentar factores predisponentes frente al resto de grupos de edad ($\chi_{MH} = 76,98$, $p = 000000$) (Tabla 3).

El tabaco fue el factor predisponente más prevalente (89/254), especialmente en el grupo de edad de 15 a 44 años, presentando una $\chi_{MH} = 63,96$ ($P < 0,000000$) respecto al resto de factores predisponentes habiendo excluido de éstos al grupo de 0-14 años. Le siguen en orden de frecuencia la diabetes, el tratamiento con corticoides por vía inhalatoria, corticoides por vía sistémica y administración de estrógenos en sus diversas formas.

De los diversos diagnósticos que precisaron tratamiento –se recogieron sesenta diferentes– los más frecuentes fueron: bronquitis aguda (213), amigdalitis (198),

Tabla 3. Distribución de los factores de riesgo según edad.

Edad	No	Sí	Total	
0-14	364	11	375	2,9%
15-24	128	21	149	14,1%
25-34	119	28	147	19,0%
35-44	108	34	142	23,9%
45-54	80	26	106	24,5%
55-64	111	33	144	22,9%
65-74	131	42	173	24,3%
>75	87	47	134	35,1%
No consta	48	12	60	20,0%
Total	1.176	254	1.430	

faringitis (197), otitis (140) e infección del tracto respiratorio (133). Si estas patologías las agrupamos por órganos y aparatos, la más frecuente corresponde a infecciones otorrinolaringológicas (O.R.L.), con 740 casos (54,5%) seguido de las infecciones de tracto respiratorio, con 439 (30,7%).

Estas patologías agrupadas fueron tratadas mayoritariamente con penicilinas, al igual que en la mayoría de las patologías sin agrupar, salvo en el caso de bronquitis, donde predomina el uso de macrólidos.

De la utilización de penicilinas en los cinco diagnósticos más frecuentes, se

observa que en amigdalitis, faringitis e infecciones del tracto respiratorio predomina la utilización de amoxicilina sobre la asociación amoxicilina-clavulánico y en bronquitis y otitis ocurre lo contrario (Tabla 4). Así, el 55% de los pacientes, cualquiera que fuese la patología a tratar, fueron tratados con penicilinas, 23% con macrólidos, 13% con cefalosporinas, 7% con quinolonas y 2% con la asociación trimetoprim-sulfametoxazol. Esta utilización preponderante de las penicilinas se mantuvo en todos los grupos de edad. En el grupo de edad 0-14 años no se utilizaron quinolonas (Tabla 5).

Tabla 4. Utilización de penicilinas en las patologías más frecuentes.

Patología \ Penicilina	Amoxicilina	Amoxicilina-clavulánico	Total
Amigdalitis	85	66	151
Bronquitis	33	50	83
Faringitis	98	30	128
Infección Tracto Respiratorio	49	32	81
Otitis	12	45	57

Tabla 5. Utilización de los antibióticos según edad.

Edad	P	M	C	Q	O	Total
0-14	221	63	73	-	18	375
15-24	115	22	9	3	-	149
25-34	94	28	15	9	1	147
35-44	76	42	10	13	1	142
45-54	59	33	8	6	-	106
55-64	70	37	16	20	1	144
65-74	81	42	28	19	3	173
>75	42	40	27	25	-	134
No consta	28	17	7	6	2	60
Total	786	324	193	101	26	1.430

P: Penicilinas; M: Macrólidos; C: Cefalosporinas; Q: Quinolonas; O: Otras.

La mayoría de los fármacos se prescribieron bajo la forma de comprimidos/cápsulas (45,7%) seguido de sobres (32,3%) y suspensión (18,6%). El grupo más numeroso lo constituye la presentación en sobres de las penicilinas, con un 23,8% del total. El 99% de las quinolonas se prescribieron en comprimidos. Casi la tercera parte de las cefalosporinas fueron en forma de suspensión y la mayoría de las formas inyectables pertenecen a este antibiótico (Tabla 6).

La población pediátrica fue mayoritariamente tratada con antibióticos en suspensión, mientras que en los demás grupos de edad predominaban los comprimidos. La formulación en gotas aparece únicamente en población pediátrica. Los inyectables fueron utilizados, en su gran mayoría, en personas mayores de 75 años.

De manera global, la tasa de no cumplimiento alcanzó el 5,87%. El grupo más numeroso y con mayor proporción de abandonos del tratamiento corresponde a penicilinas (7,8%). Así, en este estudio, es casi tres veces más frecuente abandonar un tratamiento de penicilina que del resto de antibióticos ($\chi_{MH} = 19,87, p < 0,0000083$). En lo que respecta a la edad, se observa

una proporción de 8,8% de falta de cumplimiento del tratamiento en menores de 15 años (población pediátrica), frente al 4,5% del resto de grupos de edad ($\chi_{MH} = 8,29, p < 0,00398$).

En el apartado de la adecuación del tratamiento, globalmente, la tasa de tratamientos incorrectos es del 9,93%. Destacan los 61 casos de tratamiento incorrecto correspondientes a la presentación de sobres (13,2%); es casi tres veces más frecuente la presentación en sobres como tratamiento inadecuado que del resto de presentaciones ($\chi_{MH} = 28,98, p < 0,0000001$) (Tabla 7).

Al tratar la patología odontológica se constataron 15 tratamientos incorrectos de 49 prescritos. Esto hace una proporción del 30,6% frente al 9,28% del resto. La magnitud de la diferencia entre estas proporciones se concreta con una $\chi_{MH} = 29,04, p < 0,0000001$. Además, la mayoría de esos tratamientos incorrectos (14 de 15) correspondían a penicilinas.

Únicamente el 1,54% de los tratamientos macrólidos fueron incorrectos frente al 11,2% del total de grupos de antibióticos. Si comparamos estos resultados obtenemos una $\chi_{MH} = 28,78, p < 0,0000001$ entre la

Tabla 6. Presentación de los antibióticos.

Presentación \ Grupos	Penicil.	Macrólidos	Cefalosporinas	Quinolonas	Otros	Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Comprimidos	286	181	79	99	8	653	45,6%
Sobres	341	85	35	-	1	462	32,3%
Suspensión	138	51	60	-	17	266	18,6%
Inyecciones	2	-	16	-	-	18	1,2%
Gotas	6	-	-	-	-	6	0,4%
No consta	13	7	3	2	-	25	1,7%
Total	786	324	193	101	26	1.430	100%

Tabla 7. Adecuación del tratamiento y presentación.

Presentación \ Adecuación	Correcto		Incorrecto		Desconocido	Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	Nº
Comprimidos	560	85,7%	56	8,6%	37	653
Gotas	6	100%	0	0%	0	6
Inyecciones	16	88,9%	2	11,1%	0	18
Sobres	370	80,1%	61	13,2%	31	462
Suspensión	249	93,6%	8	3,0%	9	266
No consta	14	-	2	-	9	25
Total	1.215	85,0%	129	9,0%	86	1.430

proporción de tratamientos incorrectos con macrólidos respecto a la proporción del resto de antibióticos.

El 84% de los pacientes tratados con cefalosporinas y quinolonas acabaron el tratamiento, mientras que el grupo más numeroso que abandonó la medicación fue el de pacientes tratados con sobres de penicilinas. El grupo correspondiente a macrólidos fue el que menor proporción de no cumplimentaciones presentó.

Entre las patologías más frecuentes, el 8,6% de los casos tratados por faringoamigdalitis presentaron clínica positiva de candidiasis (7/81), frente al 3,1% del resto de patologías. Estas diferencias son estadísticamente significativas $RR = 2,78$ ($1,29 < RR < 5,98$) $IC_{95\%}$. Si las patologías las agrupamos por aparatos, la comparación de las proporciones no arroja diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

El grupo de antibióticos más frecuentemente relacionado con la presentación de candidiasis fueron las penicilinas, con un 4,4% frente al 2,2% del resto de antibióticos, siendo el riesgo relativo de 2 ($1,11 < RR < 3,78$) $IC_{95\%}$.

Si los tratamientos con penicilinas se analizan dependiendo del fármaco utilizado (amoxicilina-clavulánico vs amoxicilina sola), observamos que la incidencia observada es de 6,83% para la asociación y 2,04% para la amoxicilina sola, observándose diferencias estadísticamente significativas, con un riesgo relativo de 3,34 ($1,54 < RR < 7,26$) $IC_{95\%}$ (Tabla 9).

La incidencia de candidiasis por tratamiento antibiótico de cualquier categoría bajo la forma galénica de sobres fue de 4,5%, frente al 2,9% para el resto de las presentaciones, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas: $RR = 1,57$ ($0,90 < RR < 2,74$) $IC_{95\%}$. En el caso particu-

Tabla 8. Patologías más frecuentes y clínica de candidiasis.

Patología	Clínica		Total	
	Sí	No		
Bronquitis aguda	7	206	213	3,3%
Amigdalitis	5	193	198	2,5%
Faringitis	7	190	197	3,5%
Otitis	3	137	140	2,1%
Infección tracto respiratorio	5	128	133	3,7%
Faringoamigdalitis	7	74	81	8,6%
Infección tracto urinario	1	74	75	1,3%
E.P.O.C.	2	65	67	3,0%
Sinusitis	1	63	64	1,5%
Flemón dentario	3	46	49	6,1%
Infección dermatológica	1	33	34	2,9%
Cistitis	1	11	12	8,3%
Absceso	1	10	11	9,1%
Hidrosadenitis	1	1	2	50%
Gripe	1	3	4	25%
Acné	1	0	1	100%
Bursitis	1	0	1	100%
Flebitis	1	0	1	100%
Total	49	1.234	1.283	

Tabla 9. Penicilina utilizada y clínica de candidiasis.

Penicilina	Clínica		Total	
	Sí	No		
Amoxicilina-clavulánico	27	368	395	6,8%
Amoxicilina	8	383	391	2,0%
Total	35	751	786	4,4%

lar de las penicilinas, la incidencia de candidiasis también es superior si se prescriben sobres (5,9%), que en el resto de presentaciones (3,4%), no alcanzando dichas diferencias significación estadística. RR = 1,70 (0,90 < RR < 3,35) IC_{95%}.

La incidencia de candidiasis en pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 9,9% (8/81), comparándola con la incidencia en pacientes que cumplieron correctamente el tratamiento, 3,0 (41/1.349), con un riesgo relativo de 3,25 (1,58 < RR < 6,70) IC_{95%}.

En cuanto al análisis multivariado, dado que la variable resultado es dicotómica, se efectuó mediante Regresión Logística No Condicional. En primer lugar, se efectuó la prueba de bondad de Ajuste de Hosmer and Lemeshow con los datos resultando una χ^2 de 3,32, lo que supone una P = 0,9122. Así, en dicho modelo de regresión, las variables que aparecen relacionadas de manera estadísticamente significativa con la ocurrencia clínica de

candidiasis son el médico declarante (Médico de Familia/Pediatra), con una OR = 9,28 (2,02 < OR < 42,47) IC_{95%}; el consumo de tabaco con un OR = 3,09; el uso de corticoides sistémicos: OR = 6,18; la faringoamigdalitis frente al resto de patologías: OR = 3,10; las penicilinas frente al resto de grupos de antibióticos: OR = 2,07 y la residencia en el área de Tudela frente a la de Pamplona, con una OR = 0,21; la residencia el área de Estella frente a la de Pamplona: OR = 1,13; la presentación en forma de suspensión frente al resto de presentaciones: OR = 2,62 y el género: OR = 1,13. Sin embargo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas al incluir al 1 en los intervalos de confianza al 95%, el uso de corticoides locales: OR = 3,56 y la concurrencia de diabetes con una OR = 3,02, si bien el intervalo de confianza de la estimación de la OR en las dos variables incluye al 1 (0,99), dado el valor a las OR y la amplitud del Intervalo de confianza, se pueden considerar marginalmente significativas (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de regresión logística.

VARIABLE	ODDS RATIO	INTERVALO CONFIANZA		
		LÍM INF.	LÍM SUP.	
Médico	9,2835	2,02	42,47	"Médico familia" vs "pediatra"
Tabaco	3,0989	1,27	7,54	"Consumo de tabaco"
Diabetes mellitus	3,0238	0,99	9,18	"Diabetes mellitus"
Corticoides locales	3,5647	0,99	12,72	"Corticoides locales"
Corticoides sistémicos	6,1870	1,19	31,91	"Corticoides sistémicos"
Área 1	1,3886	0,63	3,02	"Área Estella" vs "área Pamplona"
Área 2	0,2140	0,05	0,90	"Área Tudela" vs "área Pamplona"
Género	1,1380	0,62	2,08	"Mujeres" vs "varones"
Faringoamigdalitis	3,1067	1,27	7,59	"Faringoamigdalitis" vs "resto patologías"
Penicilinas	2,0732	1,07	4,00	"Penicilinas" vs "resto antibióticos"
Suspensión	2,6227	0,74	9,21	"Suspensión" vs "resto presentaciones"

DISCUSIÓN

La representatividad del estudio se basa en el número de tratamientos recogido en una semana de trabajo de campo, los porcentajes de participación de los profesionales de Atención Primaria de la Salud respecto al total así como su distribución en las tres áreas sanitarias en 40 de las 53 zonas de salud.

Existen multitud de factores de riesgo relacionados con las diversas formas clíni-

cas de candidiasis localizada, entre los que se encuentra el tratamiento con antibióticos de amplio espectro^{1,4,6}. También, algunos de ellos parecen ser comunes a todas sus formas, como podrían ser la diabetes, la inmunosupresión o el tratamiento con corticoides por vía sistémica^{1,4,6,20,27}. En el estudio se identifican 254 pacientes con algún factor predisponente de los previamente seleccionados. En lo que respecta a la distribución de éstos por edad, el grupo

más numeroso corresponde al de mayores de 75 años. La superior proporción de factores de riesgo en ese grupo de edad presenta diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos. Por el contrario, es en el grupo de edad de 0-14 años en el que la proporción es significativamente inferior. Estas observaciones parecen estar relacionadas con la propia esencia de los factores citados, así, la prevalencia de estos factores está estrechamente relacionada con la edad en la población general.

Dentro de los factores predisponentes, el tabaquismo es el más numeroso, especialmente entre personas jóvenes (15-44 años). Las diferencias estadísticamente significativas encontradas entre la prevalencia de tabaquismo en ese grupo de edad respecto a los demás, excluida la población pediátrica de este análisis, tampoco difieren de la realidad, ya que en ese grupo de edad se concentra predominantemente el hábito tabáquico.

En cuanto a la presentación de los antibióticos prescritos, de cada 10 prescripciones, casi la mitad vendrá en comprimidos/cápsulas; si utilizamos sobres, existirá una probabilidad casi tres veces mayor de que sea una penicilina; si es suspensión la forma elegida estaremos tratando fundamentalmente pacientes de 0-14 años de edad, correspondiendo a una penicilina en la mitad de los casos; si utilizamos inyectables se tratará de una cefalosporina y en un 78% de los casos será una persona mayor de 65 años.

Como se ha comentado en el capítulo de resultados, únicamente el 5,87% de los pacientes no finalizaron el tratamiento. El 77,41% lo terminó y no se dispone del dato en el 16,85% de las fichas. Sin embargo, el grupo de edad de 0-14 años supone el 39,28% de los casos de no cumplimentación de nuestra serie. Esta proporción muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de no cumplimentación del resto de grupos de edad. Este hecho induce a pensar que el hecho de no participar activamente en la recepción, preparación y toma del fármaco, propio de la población pediátrica, puede

suponer un obstáculo a la hora de obtener una mejor cumplimentación.

Al examinar la adecuación de los tratamientos prescritos destacan dos cuestiones. La primera es que analizando las patologías a tratar y la proporción de tratamientos inadecuados o incorrectos, se observa que en la categoría de patología odontológica esta proporción es del 30,6% frente al 9,28% para el resto de patologías, siendo estas diferencias, además, estadísticamente significativas. Este hecho puede ser debido a que en muchos de estos tratamientos, el médico de atención primaria únicamente actúa como expendedor de la receta, estando las pautas del tratamiento previamente establecidas y no haciéndose responsable de la adecuación y cumplimentación de ese tratamiento.

En el caso de los macrólidos, es siete veces menos frecuente que un tratamiento antibiótico sea incorrecto respecto al resto de los grupos. La aparición de los nuevos macrólidos con supuestas ventajas farmacocinéticas sobre los más antiguos del grupo, puede hacernos pensar que un aumento en la utilización de estos medicamentos puede tener relación de la buena adecuación del grupo; así, la eritromicina representa únicamente el 25,9% de las prescripciones dentro de ese grupo.

La incidencia de candidiasis localizada secundaria a tratamiento antibiótico es del 3,43%, siendo del 1,21% en los tratamientos antibióticos prescritos por pediatras y 4,13% entre los prescritos por médicos de familia. Estos últimos datos proceden de los 45 casos positivos encontrados entre los tratamientos procedentes de los médicos de familia y 4 casos positivos entre los pediatras. Comparando estas proporciones obtenemos un riesgo relativo de 3,41; es decir, la probabilidad de sufrir una candidiasis localizada secundaria a tratamiento antibiótico es más de tres veces superior en tratamientos prescritos por médicos de familia que por pediatras.

Convendría detenerse en este punto para preguntarse por qué en la población pediátrica el riesgo de sufrir una candidiasis localizada es significativamente menor. De los 6 casos, 4 corresponden a la pre-

sentación orofaríngea, uno a genital (vaginal) y otro a dermatológica. Si nos centramos en la forma clínica más frecuente, la orofaríngea, y analizamos las características de estos cuatro casos, se observa que no existen diferencias en cuanto a presentación, manifestaciones clínicas, factores predisponentes y pronóstico con los casos diagnosticados en los otros grupos de edad. La mayoría de las publicaciones acerca de las manifestaciones clínicas de la candidiasis coinciden en otorgar a la población pediátrica una forma clínica preponderante. La candidiasis aguda pseudomembranosa (divulгатivamente muguet), que parece tener unas características diferenciales propias, tales como la edad de aparición, suele ser mucho más frecuente en las dos semanas posteriores al nacimiento y, en cuanto a los factores de riesgo, podría estar relacionado con situaciones de disminución de defensas frente a los procesos infecciosos^{4,10,24,26}. Por lo tanto, podríamos concluir que en la población pediátrica existen, al menos, dos formas de candidiasis orofaríngea, diferenciadas por la edad o el periodo de aparición y por su relación con los diferentes factores predisponentes: la candidiasis aguda pseudomembranosa y la candidiasis orofaríngea secundaria a tratamiento antibiótico propiamente dicha.

Las características de la edad de los casos positivos y negativos son similares en cuanto a media, desviación estándar, rango, moda y mediana, por lo que se puede afirmar que, en lo que respecta a la variable edad, ambos grupos son comparables.

En lo que respecta a los demás grupos de edad, se constata la existencia de un riesgo casi tres veces superior de presentar una candidiasis secundaria a tratamiento antibiótico si se trata de un varón de entre 35 y 44 años de edad, con respecto al resto de varones), y el doble de riesgo si se pertenece a ese grupo de edad con respecto al resto de los tratados, sin tener en cuenta el género. Tras revisar exhaustivamente las características de estos pacientes, no se ha encontrado una explicación convincente que explique estas diferencias.

En la mayoría de las referencias bibliográficas consultadas, los autores relacionan repetidamente la aparición de la candidiasis localizada con una serie de factores de riesgo o factores predisponentes como los previamente comentados. En ninguno de ellos hemos encontrado un soporte científico suficiente como para mantener categóricamente estas aseveraciones^{1,20}. El análisis de nuestra serie tampoco ha conseguido relacionar la candidiasis localizada secundaria a tratamiento antibiótico con un factor de riesgo en particular, aunque se constata que ésta es tres veces más frecuente si existen antecedentes de factores de riesgo. Desglosando éstos, se observa que el 10% de los pacientes con factor de riesgo "tabaquismo" presenta clínica de candidiasis. Comparando esta proporción con la incidencia de clínica positiva con otros factores de riesgo, las diferencias no son estadísticamente significativas; sin embargo, al compararla con la incidencia en el resto de pacientes, con y sin factores predisponentes, el riesgo de desarrollar clínica positiva de candidiasis es más de tres veces superior entre los que presentan como factor predisponente el tabaquismo que entre los que no lo presentan. Por otra parte, podría pensarse que el tabaquismo está más relacionado con la forma orofaríngea; sin embargo, de los 8 casos de nuestra serie únicamente dos tenían esa localización.

Se observa un riesgo relativo de 2,78 entre la ocurrencia de candidiasis y la patología a tratar (faringoamigdalitis), respecto al resto de patologías. Sin embargo, cuando los diagnósticos se han agrupado por aparatos, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

De acuerdo con la mayoría de los autores de la bibliografía consultada, se confirma la relación entre el uso de penicilina como antibiótico de amplio espectro con la aparición de candidiasis localizada^{1,23,24}. Así, en nuestro estudio, el riesgo de desarrollar clínica positiva de candidiasis entre los pacientes que tomaron penicilina es el doble que el de los que tomaron otro antibiótico de los incluidos en el estudio. Además, existe un riesgo más de tres veces superior si la penicilina utilizada es la asociación amoxicilina-clavulánico frente al

resto de penicilinas utilizadas en el estudio (amoxicilina y ampicilina).

No se constata relación entre la formulación del antibiótico y la ocurrencia de candidiasis, aunque la mayor proporción se da en aquellas personas que utilizaron sobres, si bien esta proporción puede estar influida por el hecho de que las penicilinas se prescriben en sobres en el 73% de las ocasiones frente al 45% en el resto de antibióticos.

Lo que inicialmente parecía una relación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de clínica positiva de candidiasis y la falta de finalización del tratamiento, al revisar los casos, se observó que de los 8 casos con clínica positiva que abandonaron el tratamiento, 6 lo hicieron como consecuencia de la propia candidiasis.

Por otra parte, en las cinco patologías más frecuentes existe un predominio de utilización de amoxicilina sobre amoxicilina-clavulánico. Si analizamos más detenidamente estas patologías, se observa que en la otitis, más frecuente en la población pediátrica, y en la bronquitis, más frecuente en edades avanzadas, la utilización de la asociación de amoxicilina-clavulánico fue mayor que la de amoxicilina. La probable participación del *Haemophilus influenzae* en los cuadros de otitis de la infancia y bronquitis del adulto-anciano (hay un alto porcentaje de reagudización de broncopatías crónicas obstructivas, en este grupo), probablemente hace que se utilice amoxicilina-clavulánico para conseguir una mayor cobertura y efectividad antibiótica que con amoxicilina sola.

Respecto a los resultados del análisis multivariado, la prueba de bondad de ajuste previa al análisis indica muy buena concordancia entre la distribución observada empíricamente y la distribución teórica ($p = 0,9122$).

Por definición, el modelo multivariado elimina o minimiza aquellas distorsiones en la asociación producidas por terceras variables. Así, en el modelo resultante, las variables que predicen la ocurrencia de candidiasis se reducen a la edad, al consumo de tabaco, al uso de corticoides sistémicos, la clínica de faringoamigdalitis, la prescripción de penicilinas y la residencia

en el área de Tudela, si bien esta última tiene una relación inversa.

El resto de variables que se ajusta al modelo: residencia en el área de Estella, la presentación en forma de suspensión, el género, el uso de corticoides locales y la concurrencia de diabetes incluyen al 1 en los intervalos de confianza al 95%, si bien estas dos últimas variables comparten un límite inferior del intervalo de confianza superior a 0,99.

Las razones de ventaja observadas son especialmente consistentes en lo que respecta a la edad, el uso de corticoides sistémicos, el consumo de tabaco, la clínica de faringoamigdalitis y la prescripción de penicilinas. Dada la baja prevalencia de la patología en estudio, la OR se puede interpretar como una buena aproximación al riesgo relativo; así, dicho riesgo es el doble, en el caso del uso de penicilinas hasta más de nueve veces, dependiendo de la edad del paciente, ya que la diferencia entre ser atendido por un médico de familia o por un pediatra estriba en tener más o menos de 14 años.

La residencia en el área de Tudela se ajusta al modelo y con diferencias estadísticamente significativas que resulta difícil de explicar que el hecho de residir en ese área aparentemente protege de la ocurrencia de candidiasis. De cualquier manera, dicha variable puede ser utilizada como variable control en nuestro modelo. Además, su grado de significación global, hace que si bien es una variable incluyente en el modelo, no alcanza el nivel estándar de significación estadística.

Este modelo multivariado es, sin embargo, un mal predictor acerca de las características que deben reunir las personas para padecer la enfermedad. La capacidad del modelo matemático para predecir la futura ocurrencia de candidiasis en un sujeto dado se formula sobre la base de la probabilidad de ocurrencia del suceso para cada combinación de valores de las variables independientes y se establece un valor de probabilidad a partir del cual consideramos al paciente candidato a presentar una candidiasis. A partir de dicho valor, nuestro modelo incluye a una alta proporción de individuos que han desa-

rollado la enfermedad, pero, al mismo tiempo, incluye a un número considerable de individuos sanos (falsos positivos), de manera que dicho modelo tiene una baja especificidad. Esta característica, unida al hecho de que las medidas profilácticas para prevenir la candidiasis están sujetas a una gran controversia²⁸⁻³³, resta validez a la capacidad predictiva del modelo.

CONCLUSIONES

En población pediátrica hemos encontrado dos formas de afectación por *Cándida* en su manifestación orofaríngea. Una sería la clásica candidiasis aguda pseudomembranosa (muguet) y la segunda la candidiasis orofaríngea probablemente asociada a tratamiento antibiótico, que es la forma de presentación de todos los casos aparecidos en nuestro estudio y que presenta una sintomatología variable.

En todos los textos y artículos consultados, se da por supuesto que la etiopatogenia de la candidiasis localizada secundaria a tratamiento antibiótico en sus distintas formas (orofaríngea, genital y dermatológica) sería consecuencia de un sobrecrecimiento fúngico oportunista al desaparecer o disminuir, por efecto del antibiótico, las bacterias del entorno, ya que *Cándida* es comensal en las tres localizaciones. Sin embargo, la amoxicilina y la asociación amoxicilina-clavulánico no presentan diferencias en cuanto a propiedades farmacocinéticas o a potencia bactericida. Si las hay en cuanto a espectro de actividad bactericida, siendo la asociación activa frente a gérmenes productores de betalactamasas (tipo II a V de la clasificación de Richmond-Sykes). Según nuestro estudio, cabría pensar que son los gérmenes productores de estas beta-lactamasas los responsables de mantener el equilibrio ecológico en la flora donde se encuentran, junto con las especies de *Cándida* y otras especies.

BIBLIOGRAFÍA

1. SOBEL JD, FARO S, FORCE RW, FOXMAN B, LEDGER WJ, NYIRJESY PR, REED BD, SUMMERS PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 203-211.

2. SOBEL JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis 1992; 14: 148-153.
3. HOROWITZ BJ, GIAQUINTA D. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. J Clin Pharmacol 1992; 32: 248-255.
4. LEWIS MAO, SAMARANYAKE LP, LAMEY J. Diagnosis and treatment of oral candidosis. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49: 996-1002.
5. DREIZEN S. Oral candidiasis. Am J Med 1984; 77: 28-33.
6. SIMON MR, HOUSER WL, SMITH KA, LONG PM. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 333-338.
7. POLLOCK JJ, DENEPITTYA L, MACKAY BJ, IACONO VJ. Fungistatic and fungicidal activity of human parotid salivary histidine-rich polypeptides on *Candida albicans*. Infect Immun 1984; 44: 702-707.
8. DANNA PL, URBAN C, BELLIN E, RAHAL JJ. Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly in patients. Lancet 1991; 337: 511-514.
9. ALLEN CM. Diagnosing and managing oral candidiasis. J Am Dent Assoc 1992; 123: 77-82.
10. EPSTEIN JB, POLSKY B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. Clin Ther 1998; 20: 40-57.
11. WALKER DM, ARENDORF T. Candidal leukoplakia, chronic multifocal candidiasis and median rhomboid glossitis. Samaranayake LP, Macfarlane TW (eds): in oral candidiasis, Bristol, Wright, 1990, 184-199.
12. KRETZSCHUZAR JL, KRETZSCHMAR DP. Courmon oral conditions. Am Fam Physician 1996; 54: 225-234.
13. HAY KD. Candidosis of the oral cavity: recognition and management. Drugs 1988; 36: 633-642.
14. EPSTEIN JB. Oral and pharyngeal candidiasis: topical agents for management and prevention. Postgrad Med 1989; 85: 257-269.
15. BUNETEL L, BOURAURE-MALLET M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: update on development mechanisms. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996; 82: 161-165.
16. Working group of the british society for medical mycology. Management of genital candidiasis. Br Med J 1995; 310: 1241-1244.

17. GOLDACRE MJ, WATT B, LONDON N, MILNE LJR, LONDON JD, VESSEY MP. Vaginal microbial flora in normal young women. *Br Med J* 1979; 1: 1450-1455.
18. GARCÍA JF, SCHENEIDER J, PONTÓN J. Vulvovaginitis candidiásica. *Med Clí (Barc)* 1994; 103: 505-508.
19. LARSEN B. Vaginal flora in health and disease. *Clin Obstetr Gynecol* 1993; 36: 107-121.
20. HEDDERWICK S, KAUFFMAN CA. Opportunistic fungal infections: superficial and systemic candidiasis. *Geriatrics* 1997; 52: 50-59.
21. HILTON AL, WARNOCK DW. Vaginal candidiasis and the role of the digestive tract as a source of infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 922-926.
22. FOX KK, BEHETS FMT. Vaginal discharge: how to pinpoint the cause. *Postgrad Med* 1995; 96: 87-104.
23. DOUGALL HT, SMITH L, DUNCAN C, BENJAMIN N. The effect of amoxycillin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? *Br J Clin Pharmac* 1995; 39: 460-462.
24. MAC DONALD TM, BEARDON PHG, MCGILCHRIST MM, DURCAN ID, MCKENDRICK AD, MC DEVITT. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. *Q J Med* 1993; 86: 419-424.
25. SOBEL JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstetr Gynecol* 1993; 36: 153-165.
26. SOBEL JD, CHAIM W, LEAMAN D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Obstet Gynaecol* 1996; 88: 704-706.
27. ANDERSON PC. Omeprazole as a cause of oral candidiasis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 965-966.
28. DE GREGORIO MW, LEE WMF, RIES CA. *Cándida* infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness on nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982; 50: 2780-2784.
29. HANSEN RM, REINERIO N, SOHNLE PG, ABRAMS RA, RITCH PS, LIBNOCH JA et al. Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer. A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 710-712.
30. MEUNIER F. Prevention of mycosis in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-416.
31. SLOTMAN GJ, BURCHARD KW. Ketoconazole prevents *Cándida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987; 122: 147-151.
32. GOODMAN JL, WINSTON DJ, GREENFIELD RA, CHANDRASEKAR PH, FOX B, KAIZER H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-851.
33. WINGARD JR, MERZ WG, RINLADI MG, JOHNSON TR, KARP JE, SARAL R. Increase in *Cándida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 1274-1277.

ANEXO 1. Estudio de candidiasis por antibióticos.

Paciente:	Edad:	Sexo:	Fecha inicio:
Factores predisponentes:			
.....			
Medicación concomitante: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>			
Patología a tratar:			
Medicamento prescrito:			
Presentación: Comprimidos/Cápsulas <input type="checkbox"/> Sobres <input type="checkbox"/> Suspensión <input type="checkbox"/> Gotas <input type="checkbox"/> Inyectable <input type="checkbox"/>			
Posología: Duración ttº: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Motivos de suspensión:			
Manifestaciones clínicas: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>			
.....			
Observaciones:			
.....			
Microbiología: Fecha envío:		Resultado cultivo: Positivo Negativo	
NOMBRE DEL MÉDICO			

ANEXO 2. Médicos de atención primaria participantes en el estudio y centro de salud al que pertenecen.

Abadía Gauna, Francisco Javier	VIANA
Ágreda Los Arcos, Miguel	MILAGROSA
Ágreda Peiró, Javier	BERRIOZAR
Agudo Beira, M ^a Villar	AZPILAGAÑA
Aguirre, M ^a Pilar	ESTELLA
Alas Brun, Rosa M ^a	ISABA
Alcalde Vicario, Susana	CASCO VIEJO
Aldaz Herce, Pablo	SALAZAR
Allo Mina, Lourdes	MILAGROSA
Antón Quintano, Cristina	ESTELLA
Arana Domench, Jesús	PUEENTE LA REINA
Arellano Fernández, José	BUÑUEL
Arillo Crespo, Ana	CHANTREA
Ariz Arnedo, M ^a José	SAN ADRIAN
Armendariz Artola, José Ignacio	ESTELLA
Arozarena Bengoechea, Olga	ALSASUA
Arróniz Fernández de Gaceo, Carmen	AZPILAGAÑA
Arroyo Anies, Pilar	CHANTREA
Artajo Sánchez, M ^a Dolores	TUDELA-OESTE
Artal Moneva, Fernando	BARAÑAIN
Artázcoz Ibero, M ^a José	ITURRAMA
Artieda Lana, Mercedes	ROCHAPEA
Artundo Purroy, M ^a Jesús	CIZUR-EHAVACOIZ
Asensio Inés, Julio	CHANTREA
Aurensanz, Carmen	TUDELA-ESTE
Ayarra, Maite	HUARTE-PAMPLONA
Ayechu Redin, Manuel Pedro	HUARTE-PAMPLONA
Ayerdi Navarro, Carmen	AOIZ
Bandres Eseverri, Trinidad	SANGÜESA
Barandiarán Bengoechea, M ^a Luisa	CHANTREA
Barbadillo San Miguel, Antonio	CHANTREA
Barcena Amigo, Félix	BARAÑAIN
Baztarrica Taberna, José M ^a	MILAGROSA
Bernués Gambarte, Clemente	SAN JORGE
Buil Cosials, Pilar	CIZUR-EHAVACOIZ
Cabeza Beunza, José Antonio	CORELLA
Cabria, Ana	SAN ADRIAN
Carpintero, Manuel	MENDILLORRI
Castillo, Carmen	TUDELA-ESTE
Castresana Arrate, M ^a Victoria	CINTRUENIGO
Cenoz Osinaga, Juan Carlos	ESTELLA
Cenzano Catalán, José M ^a	TUDELA-ESTE
Chérrez Bermejo, Carlos	ISABA
Chérrez Muirragui, Carlos	AZPILAGAÑA
Chocarro San Martín, M ^a Luisa	CHANTREA
Chueca Sayes, M ^a Dolores	TAFALLA
Cía Lecumberrí, Pilar	ROCHAPEA
Cortés Ugalde, Fernando	CHANTREA
Crespo, Esther	ESTELLA
De León Molinari, Pedro	ROCHAPEA
Díez Espino, Javier	TAFALLA
Díez Miguelez, Santiago	SAN ADRIAN
Doiz Ruiz, Miguel	BUÑUEL
Eciolaza Carballo, Manuel	BURLADA
Eguinoa Villanueva, José Luis	BURLADA
Elizaincin Oharriz, M ^a Carmen	ELIZONDO
Elizalde, Martín	VIANA
Erlanz Abad, Arturo	CIZUR-EHAVACOIZ
Errea, Marisa	HUARTE-PAMPLONA
Escribano Jarauta, José	MENDILLORRI
Escribano Sánchez, Francisco Javier	ESTELLA
Esparza Urisarri, M ^a Jesús	MENDILLORRI
Esteban García, Jose Miguel	BUÑUEL
Extremera Urabayen, Vicente	CHANTREA
Fernández Martínez de Alegría, Concepción	CIZUR-EHAVACOIZ

Fernández Simón, Felisa	CIZUR-EHAVACOIZ
Fernández Urzainqui, Luis	BARAÑAIN
Figuerido Garmendia, Elena	BARAÑAIN
Flores Erro, Uxúa	NOAIN
Flores, Filinto	PUENTE LA REINA
Galdeano García, Angel	PERALTA
Gale Oneca, M ^a Elena	MENDILLORRI
Gangutia Hernández, Silvia	VALTIERRA
Ganuzza Armendariz, Arantxa	ROCHAPEA
García de la Noceda Montoya, M ^a Dolores	CHANTREA
García Díaz, Luis	BURLADA
García Erviti, Concepción	ROCHAPEA
Gil Idoate, Lourdes	ISABA
Giner Muñoz, Ana Isabel	MENDILLORRI
Gómara Urdiain, M ^a Teresa	NOAIN
González Alonso, Ramón José	SAN ADRIAN
González Castellanos, Ladislao	ROCHAPEA
Gonzalo Arriola, Guillermo	SALAZAR
Guerrero Lalinde, Luis	AOIZ
Guinea Rueda, M ^a Eugenia	BARAÑAIN
Gurpegui Resano, José Ramón	SAN ADRIAN
Guruchaga Arcelus, M ^a José	BERRIOZAR
Heras, José Antonio	CORELLA
Hermoso de Mendoza Macua, Maite	NOAIN
Hernández Espinosa, M ^a del Mar	ITURRAMA
Ibáñez Basterrica, M ^a Ujue	ELIZONDO
Ibáñez Sola, José M ^a	AURITZ-BURGUETE
Iñigo Martínez, Begoña	CINTRUENIGO
Irigoyen Ara, Camino	AOIZ
Irigoyen Ara, Santos	AOIZ
Irigoyen Malón, M ^a José	AZPILAGAÑA
Iruretagoyena Amiano, José Antonio	ELIZONDO
Izko Karrika, José	TAFALLA
Jaso López, Ana Carmen	VALTIERRA
Jiménez Moracho, José I.	BUÑUEL
Lasanta Sáez, M ^a José	SAN JORGE
León Latre, Montserrat	TUDELA-ESTE
León Martínez, M ^a Paz	CIZUR-EHAVACOIZ
Lezaun Burgui, M ^a Dolores	SAN JORGE
Lezaun Induráin, Ana	CHANTREA
Lizarraga, Socorro	HUARTE-PAMPLONA
Loayssa, José Ramón	NOAIN
López Aisa, Blanca	BURLADA
López de Goicoechea Montero, José Manuel	ANCÍN-AMESCOA
Lorente Gaztambide, José Luis	SALAZAR
Luquin Garrues, José Manuel	PUENTE LA REINA
Maestrojuan San Martín, Jesús	CORELLA
Malón Musgo, M ^a Mar	ULTZAMA
Manero Francés, Rafael	TUDELA-OESTE
Marco Lumba, M ^a Asunción	AURITZ-BURGUETE
Marín Alcalá, Lucía	SAN JORGE
Martínez Chocarro, Jesús	ROCHAPEA
Martínez Mazo, M ^a Dolores	ROCHAPEA
Mateo Cabrejas, Jesús Javier	CORELLA
Mediavilla Tris, Javier	MENDILLORRI
Merino Muñoz, Fernando	TUDELA-OESTE
Miguélez Beaumont, M ^a Nieves	LODOSA
Miranda Alcoz, Susana	ROCHAPEA
Molinero Pinilla, Ricardo	OLITE
Napal Lecumberri, Concepción	BARAÑAIN
Ochoa de Olza Taínta, Blanca	ROCHAPEA
Ortigosa García, José M ^a	LOS ARCOS
Otamendi Murillo, Ana	ITURRAMA
Paja Fano, Eduardo	ESTELLA
Palau Bondía, Juan José	PERALTA
Paris Aramendía, José M ^a	LOS ARCOS
Parra Osés, Angel	ROCHAPEA
Pascual Ibáñez, Gonzalo	ITURRAMA

CANDIDIASIS SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Pascual Pascual, Pablo	ROCHAPEA
Pélach Pániker, Ramón	BARAÑAIN
Pérez García, Antonio José	MILAGROSA
Pérez Lecumberri, M ^a Carmen	AZPILAGAÑA
Pérez Marco, José Antonio	AURITZ-BURGUETE
Poignon Zugasti, Gemma	LODOSA
Pueyo, Jesús	OLITE
Quintana Cebamanos, Javier	OLITE
Rapún Gárate, M ^a Jesús	OLITE
Recalde Glaría, Manuel	ALSASUA
Ripa Arizala, Trinidad	MENDILLORRI
Rodríguez Irisarri, Jesús	SAN ADRIAN
Rodríguez Sanz de Galdeano, Milinda	TUDELA-OESTE
Rodríguez Vega, Javier	ELIZONDO
Ruiz Abad, José	MILAGROSA
Ruiz Martínez, Milagros	ITURRAMA
Sádaba, Olga	NOAIN
Sagredo Arce, M ^a Teresa	CHANTREA
Saínz de Pablo, Jesús	ISABA
Salinas Vidondo, M ^a Teresa	ITURRAMA
Salvador Ullas, Andrés Ramón	CASCO VIEJO
San Juan, Carlos	BURLADA
San Martín Zabaleta, M ^a Rosario	ISABA
Sánchez Miramón, Faustino	BUÑUEL
Sánchez Zugasti, Belén	ALSASUA
Sanjurjo Fernández, Angel	SAN ADRIAN
Santesteban Vidaurre, Juan Luis	CASCO VIEJO
Serrano Rodríguez, Santiago	TUDELA-ESTE
Serrano, Manuel	AZPILAGAÑA
Sierra Vela, Angel Clemente	OLITE
Soria Aznar, Jesús	ITURRAMA
Sota de la Gándara, Luis Julio	ITURRAMA
Torrellas Sesma, Esther	VILLAVA
Trujillo Pertuz, Luis	CORELLA
Ubaú Balda, José Ignacio	AURITZ-BURGUETE
Ugalde Sarasa, Lourdes	CIZUR-EHAVACOIZ
Ulíbarri del Portillo, Javier	SAN JORGE
Urabayen, Carmen	BURLADA
Urdániz Rezusta, Mercedes	ROCHAPEA
Ursúa Sesma, M ^a Eugenia	ITURRAMA
Villaizán Pérez, Carmen	MENDILLORRI
Villanueva Moreno, Ramón	ITURRAMA
Villanueva Tellería, Jerusalem	CHANTREA
Villanueva, Isabel	CORELLA
Virto Ruiz, Teresa	SAN JORGE
Vitaller Serrano, Manuel	BUÑUEL
Yabar Maisterrena, Miguel	ELIZONDO
Yurss Arruga, Ignacio	BERRIOZAR
Zabalza Irigoyen, Félix	SAN JORGE
Zubicoa Ventura, Juana	SAN JORGE
Zubiri Sáenz, Félix	ITURRAMA

Un agradecimiento especial a Eduardo Layana Echezuri, médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, asesor en metodología de la investigación del Centro de Investigación Biomédica por su valiosa ayuda en el análisis multivariado de nuestro estudio.