



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva

C. Figueras^{a,*}, C. Díaz de Heredia^b, J.J. García^c, M. Navarro^d, J. Ruiz-Contreras^e, R. Rossich^f, J. Rumbao^g, M.A. Frick^a y E.M. Roselló^h, en representación del grupo de estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)[◇]

^a Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. Coordinadora del Grupo de estudio de la IFI de la SEIP

^b Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^e Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Cuidados Intensivos de Pediatría, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^g Servicio de Pediatría, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^h Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 23 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Candidiasis invasiva;
Candida;
Tratamiento;
Diagnóstico;
Pediatría

Resumen Las levaduras del género *Candida* son comensales ubicuos, que pueden causar infección oportunista en cualquier localización del organismo; la fuente de infección puede ser tanto endógena como exógena. La candidiasis invasiva engloba entidades distintas que van desde la candidemia o invasión limitada al torrente circulatorio a la candidiasis diseminada o infección multiorgánica. La candidemia constituye la tercera causa de infección del torrente circulatorio en la IN y la cuarta de todas las infecciones. También constituye la IFI más frecuente en el paciente crítico no neutropénico, habiendo sufrido un incremento muy notable en los últimos 20 años, debido tanto a una mayor supervivencia de los pacientes críticamente enfermos como a una mayor complejidad de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos y quirúrgicos. Su incidencia en lactantes, según revisiones recientes, se sitúa en 38,8 casos/100.000 menores de 1 año. La especie más frecuentemente implicada en infecciones invasoras sigue siendo *Candida albicans*, aunque en los últimos años existe un incremento de infecciones causadas por especies distintas: es relevante la aparición de *Candida kru-sei* y *Candida glabrata* y el incremento de candidemia por *Candida parapsilosis* asociada

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cfiguera@vhebron.net (C. Figueras).

◇ El listado de los miembros del grupo de estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) se presenta en el Anexo 1.

KEYWORDS

Invasive candidiasis;
Candida;
 Treatment;
 Diagnosis;
 Paediatrics

principalmente al manejo de catéteres intravenosos centrales, especialmente en unidades neonatales. La mortalidad global de la candidiasis invasiva es elevada, llegando a cifras del 20 al 44% a los 30 días en determinadas series que incluyen a pacientes pediátricos.

Este documento recoge una revisión actualizada sobre incidencia, epidemiología, diagnóstico, tratamiento y evolución, de la infección invasiva por *Candida* spp. en el paciente pediátrico. © 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis

Abstract *Candida* yeasts are ubiquitous commensals, which can cause opportunistic infection in any location of the body. The source of infection may be both endogenous and exogenous. Invasive candidiasis encompasses different entities ranging from invasive candidiasis to disseminated multiorgan infection. Invasive candidiasis is the third leading cause of nosocomial bloodstream infection and the fourth of all nosocomial infections. It is also the most common invasive fungal infection in non-neutropenic critically ill patients, with a remarkable increase in the last 20 years owing to the increased survival of these patients and to more complex diagnostic, therapeutic and surgical procedures. Its incidence in infants, according to recent reviews, stands at 38.8 cases/100,000 children younger than 1 year. *Candida albicans* remains the most frequent isolate in invasive infections, although infections caused by other species have risen in the last years, such as *C. krusei*, *C. glabrata* and *C. parapsilosis*; the latter causing invasive candidiasis mainly associated with central venous catheter management, especially in neonatal units. The overall mortality of invasive candidiasis is high, with 30-day mortality reaching 20-44% in some series involving paediatric patients.

This report provides an update on incidence, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome of invasive infection by *Candida* spp. in the paediatric patient.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Candida es el principal agente responsable de micosis infantil. La patología causada por este microorganismo es muy amplia, abarcando desde la infección cutaneomucosa en pacientes sanos hasta la enfermedad invasiva grave en pacientes con factores de riesgo. La candidiasis invasiva tiene una importante relevancia clínica especialmente por su gravedad y elevada mortalidad. Este documento se va a centrar en el estudio de la candidiasis invasiva.

La mayor parte de las candidiasis invasivas están producidas por *Candida albicans* (*C. albicans*), si bien en los últimos años se está observando un aumento considerable de las infecciones por *C. no albicans*, posiblemente debido, en parte, al amplio uso de fluconazol. Hoy en día, las infecciones por *Candida* son una causa muy importante de IN, debido al avance de las técnicas médicas y al incremento de los pacientes pediátricos con riesgo de adquirir una micosis invasiva.

Biología y patogenia

Candida es un hongo que pertenece a la familia de las *Cryptococcaceae*. Las especies de *Candida* que producen infección en humanos más frecuentemente son: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*¹. *C. albicans* es la especie causante de la mayoría de las infecciones, tanto superficiales como sistémicas. Es la única que coloniza en condiciones normales la boca, el

tracto gastrointestinal y la vagina, adhiriéndose a las células epiteliales. Aunque en condiciones normales no suele aislarse *C. albicans* en la piel, cualquier lesión o cambio físico favorece la colonización de la misma. La alteración de la microflora bacteriana o de la inmunidad del huésped ocasiona un sobrecrecimiento fúngico que puede llegar a causar infección y de forma subsiguiente sintomatología².

La colonización se puede producir en el neonato durante el paso a través del canal del parto, por ingesta de las levaduras, o de forma posnatal por contaminación cruzada a partir de otros individuos o del personal sanitario³. *C. albicans* se aísla con frecuencia en los dedos de las manos, que actuarían como vector en la diseminación interpersonal. En la [tabla 1](#) están reflejados los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infección por *Candida*⁴.

C. glabrata siempre presenta forma de levadura. *C. krusei* y *C. parapsilosis* son microorganismos dimórficos, que pueden presentar forma de levadura o de pseudohifa. *C. albicans* y *C. tropicalis*, además de presentar forma de levadura y de pseudohifas, pueden formar hifas verdaderas⁵. En el tejido infectado todas las especies, excepto *C. glabrata*, pueden presentar forma de levadura o filamentosa.

Los factores predisponentes para la infección por las distintas especies de *Candida* están reflejados en la [tabla 2](#).

Las diferentes especies de *Candida* no son microorganismos especialmente invasivos, como se demuestra por su frecuente capacidad colonizadora sin producción de infección. No obstante, se han identificado recientemente diversos factores de virulencia intrínsecos como la calcineurina, proteinasas extracelulares, proteínas fijadoras de

Tabla 1 Factores de riesgo para el desarrollo de infección por *Candida* spp

Edad: neonatos y lactantes, dado que la microflora y la inmunidad local que limitan su crecimiento están insuficientemente desarrollados
Cambios fisiológicos: el embarazo, disfunciones endocrinas o administración de esteroides
Antibióterapia: alteración de la microflora bacteriana habitual
Desnutrición o alteración de la inmunidad: hipovitaminosis, neoplasias y enfermedades o tratamientos que alteren la inmunidad celular
Rotura física de las barreras naturales del organismo: uso de dispositivos externos como catéteres vasculares y peritoneales, prótesis valvulares o cualquier material que se coloque en el músculo, piel, torrente sanguíneo o sistema nervioso central
Nutrición parenteral
Cirugía abdominal previa
Ventilación mecánica
Colonización por <i>Candida</i> en más de una localización

superficie o bien mutaciones en los genes que regulan el paso de la forma de levadura a la forma filamentosas⁶⁻⁸.

La respuesta inmunitaria más importante frente a la infección fúngica es la respuesta de tipo celular, tal y como se refleja por la alta prevalencia de infecciones fúngicas en los individuos con defecto en este tipo de respuesta. La inmunidad innata también desempeña un papel fundamental en el control de la invasión tisular⁹.

Epidemiología

En Estados Unidos se han realizado diversos estudios poblacionales con el fin de efectuar un seguimiento de la enfermedad fúngica invasiva¹⁰. Estos estudios son menos frecuentes en Europa y escasos en la población pediátrica.

En un estudio poblacional realizado en Barcelona durante el bienio 2002-2003, y que incluía a pacientes adultos y pediátricos, se detectó una media anual de candidiasis invasiva de 4,3 casos/100.000 habitantes¹¹. Esta incidencia es menor que en la población americana (alrededor de 6-10 casos/100.000) y similar a la reportada en otros países europeos. La incidencia más elevada en este estudio se detectó en el primer año de vida, fundamentalmente a base de la población neonatal (38,8 casos/100.000 menores de 1 año), siendo la mortalidad más baja que en adultos. Entre los factores clásicamente asociados a candidemia, el más frecuente fue la inmunodepresión (39%), seguido de la enfermedad neoplásica (36%), la neutropenia (11%) y ser receptor de trasplante (8%). De los catéteres centrales investigados como posible foco de infección, se demostró la misma en un 57% de ellos. El 51% de los aislamientos correspondió a *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) y *C. krusei* (4%).

En un seguimiento longitudinal de las candidemias efectuado en un único centro en Madrid, en las diferentes unidades de cuidados intensivos del hospital (incluidas la neonatal y la pediátrica), se observó un aumento progresivo de la incidencia de las mismas¹². En las unidades de cuidados intensivos los factores de riesgo que se consideran más relevantes para el desarrollo de candidiasis invasiva son la cirugía abdominal previa, la presencia de catéteres intravasculares, el fallo renal agudo, la nutrición parenteral, la utilización de antibióticos de amplio espectro, una estancia en UCI prolongada, el uso de corticoides y la colonización en más de una localización por *Candida*.

En un estudio poblacional prospectivo realizado en todas las unidades neonatales de Barcelona se detectó una incidencia de 32,6 casos de candidemia por 100.000 recién nacidos (RN) vivos¹³. La especie más frecuentemente aislada fue *C. parapsilosis* (67%). El 63% de los pacientes eran RN con peso inferior a los 1.000 g y el 25% pesaban entre 1.000 g y 1.500 g. La mortalidad global fue del 21%. El elevado número de aislamientos en la población pediátrica de *C. parapsilosis* se ha argumentado que podría deberse a una deficiente aplicación de las medidas higiénicas en el personal sanitario, debido a que es un comensal habitual de la piel cuya infección suele relacionarse con el uso de nutrición parenteral y de catéteres endovenosos. De esta forma se ha llegado a detectar hasta un 19% de portadores de *C. parapsilosis* en personal sanitario de unidades de cuidados intensivos neonatales¹⁴.

En estudios efectuados en unidades de hematología pediátrica, se ha descrito una elevada incidencia de infecciones fúngicas en pacientes oncológicos (4,9% de los enfermos) con un descenso progresivo de las infecciones por levaduras y un aumento de las infecciones por hongos filamentosos¹⁵. En estos pacientes la neutropenia es el factor de riesgo más importante.

Tabla 2 Especies de *Candida* y factores predisponentes para la infección

<i>C. albicans</i>	Unidades de cuidados intensivos, catéteres intravasculares centrales, tratamiento antibiótico o corticoideo, cirugía
<i>C. parapsilosis</i>	Prematuridad, catéteres intravasculares, nutrición parenteral
<i>C. tropicalis</i>	Inmunodepresión, enfermedades neoplásicas
<i>C. glabrata</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión grave
<i>C. krusei</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión, enfermedades neoplásicas

Entre los trasplantados de órgano sólido, los niños sometidos a trasplante hepático son los que tienen más riesgo de desarrollar una infección invasiva por *Candida* (alrededor del 40%)¹⁶.

En conclusión, los estudios epidemiológicos realizados, tanto a nivel global como en nuestro medio, indican que la candidiasis invasiva es un problema de considerable magnitud en los individuos susceptibles, por lo que es importante conocer los factores de riesgo implicados en la infección y diseñar unas adecuadas estrategias, tanto para la prevención como para el tratamiento.

Diagnóstico micológico

El diagnóstico de laboratorio de las micosis invasoras se basa en la utilización de diferentes técnicas que se complementan: observación microscópica directa, cultivo convencional, detección de antígeno y anticuerpos, y amplificación de material genético por técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR).

Para obtener un buen resultado de laboratorio es imprescindible recoger la muestra clínica que mejor represente al foco probable de infección. En general, las muestras estériles son las más rentables puesto que, a priori, cualquier antígeno, material genético o microorganismo que se detecte será clínicamente valorable.

Técnicas diagnósticas de la candidiasis invasora

Observación microscópica directa

La observación microscópica mediante tinción de Gram permite la visualización de estructuras levaduriformes indicativas del género *Candida*. La tinción con blanco de calcoflúor y su posterior examen al microscopio de fluorescencia nos permiten observar estas estructuras exhibiendo fluorescencia azul brillante, altamente demostrativas de formas fúngicas. En cualquier caso, el examen directo debe seguirse siempre del cultivo micológico para identificar el microorganismo. En ocasiones, el examen directo presenta una mayor sensibilidad que el cultivo, puesto que el crecimiento del microorganismo puede verse inhibido en aquellos pacientes que han recibido tratamiento antifúngico previo. Por ello, y por su rapidez, el examen directo debería ser la primera opción de diagnóstico ante la sospecha de una infección fúngica profunda.

Cultivo micológico

Es el método más utilizado en el diagnóstico de las micosis ya que permite la identificación del agente etiológico y el estudio de sensibilidad in vitro. A las 24-48 h de incubación se puede aislar la mayoría de levaduras y hongos filamentosos de crecimiento rápido. En el caso de infecciones profundas, la difícil obtención de muestras adecuadas puede limitar el diagnóstico. En cuanto al hemocultivo, su baja sensibilidad para la detección de candidemias (40-70%) ha favorecido el desarrollo de otras técnicas de diagnóstico, basadas en la detección de antígenos, anticuerpos o material genético.

Detección de antígeno de manano

El manano es un antígeno de la pared de algunas especies de *Candida* (sobre todo *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tro-*

picalis). Existen varios reactivos comercializados, pero sólo se ha evaluado con detalle Platelia Candida® (Bio-Rad), que permite la detección combinada mediante un ELISA de antígenos y anticuerpos de *Candida*, alcanzando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 93%^{17,18}.

Detección de anticuerpos antimicelio

Se trata de una técnica desarrollada en España y comercializada como *C. albicans* IFA IgG (Vircell). Los estudios realizados en pacientes críticos no neutropénicos con candidiasis invasiva han demostrado una sensibilidad del 84,4% y una especificidad del 94,7%, tanto para pacientes con hemocultivos positivos como negativos¹⁹.

Detección de antígeno de glucano

El glucano es un componente de la pared fúngica que se libera durante la infección y puede detectarse en líquidos biológicos de pacientes con distintos tipos de micosis invasoras: aspergilosis, candidiasis, pneumocistosis, algunas criptococosis pero no en las zigomicosis. Se trata pues de un marcador panfúngico, por lo que debe complementarse con otras pruebas que permitan la identificación de género y especie. Existen publicados varios estudios sobre la utilidad diagnóstica de este marcador en pacientes con candidiasis invasora, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad que varían entre el 47 y el 93,3% y el 77,2 y el 100%, respectivamente²⁻²³.

Detección de material genético

En micología clínica, a diferencia de lo que ocurre en bacteriología y virología, el diagnóstico mediante técnica de PCR se encuentra aún en desarrollo. Han sido muchos los grupos de investigación que han estandarizado en su laboratorio técnicas propias de PCR con valores de sensibilidad y especificidad adecuados. En un futuro inmediato, aparecerán en el mercado técnicas comerciales que sin duda aportarán un enorme beneficio a los pacientes con candidiasis invasora que, en la actualidad quedan todavía sin diagnosticar²⁴⁻²⁷.

Patrones de sensibilidad de las diferentes especies de *Candida*

En un estudio multicéntrico y prospectivo, desarrollado en España para evaluar la sensibilidad de las especies de *Candida* aisladas en hemocultivo durante los años 1997-1999, publicado en 2005²⁸, se obtienen los siguientes datos de interés: de todos los aislamientos estudiados (293) el 93,6% fue sensible (o con sensibilidad dependiente de la dosis) a fluconazol; el 91% sensible a anfotericina B; el 92% a voriconazol y el 87,4% a itraconazol. Cabe destacar que de los 25 aislamientos de *C. glabrata* estudiados, sólo el 8% fue resistente a fluconazol, dato que contrasta con las publicaciones de otros países, donde la resistencia de *C. glabrata* a fluconazol alcanza tasas muy superiores²⁹. Los 10 aislamientos de *C. krusei* fueron resistentes in vitro a fluconazol (resistencia intrínseca a esta especie) pero todos ellos fueron sensibles a voriconazol. En el año 2009 se ha llevado a cabo un nuevo estudio de epidemiología y sensibilidad de las fungemias en España, en el que han participado 43 centros y se han estudiado más de 1.000 aislamientos. Los resultados preliminares nos permiten ser optimistas

en cuanto a la baja incidencia de resistencias observadas —incluso entre las especies más raras de *Candida*: *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*—sorprendentemente similar a la observada en el anterior estudio, a pesar del tiempo transcurrido y la gran presión antifúngica soportada.

Candidemia

Concepto y epidemiología

La candidemia o invasión limitada al torrente circulatorio constituye la tercera causa de infección de éste en la infección nosocomial (IN) y la cuarta de todas las infecciones del torrente circulatorio. También es la infección fúngica invasiva (IFI) más frecuente en el paciente crítico no neutropénico, habiendo sufrido un incremento muy notable en los últimos 20 años. Su incidencia en lactantes es de 38,8/100.000 niños < 1 año. En neonatos la tasa es hasta cuatro veces superior^{10,30}.

La especie más frecuentemente aislada es *Candida albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento en la incidencia de otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. La mortalidad global es elevada, llegando a cifras del 44% a los 30 días en determinadas series que incluyen pacientes pediátricos¹¹.

Factores de riesgo

El desarrollo de una candidemia se origina como resultado de la interacción entre la patogenicidad-virulencia de *Candida* spp., el sistema inmunitario del huésped y el estado de colonización^{10,30}.

Existen pues determinados factores de riesgo que predisponen a la candidiasis, ya sea favoreciendo la colonización de las mucosas o alterando el sistema inmunitario del huésped y sus barreras protectoras. Entre los factores principales de riesgo, encontramos:

- Colonización cutáneo-mucosa: la colonización de la piel y las mucosas en el RN es un hecho fisiológico que acontece al nacer. El 5-10% de los RN que ingresan en cuidados intensivos se encuentran colonizados por *Candida*. En los RN de bajo peso, el porcentaje de colonización es ligeramente mayor. A la semana, la colonización aumenta en un 50% y al mes es de un 64%.
- Antibioticoterapia de amplio espectro de duración > 5 días: la utilización prolongada de antimicrobianos de amplio espectro constituye un importante factor de riesgo al provocar la destrucción del ecosistema de la flora bacteriana, favoreciendo la colonización por *Candida* y posterior invasión de la mucosa.
- Presencia de catéter venoso central: constituye un importante factor de riesgo, especialmente en pacientes críticos e inmunodeprimidos, sometidos a quimioterapia, trasplantados, con nutrición parenteral, etc. Además algunas especies de *Candida*, con mayor frecuencia especies no *albicans* como *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, pueden producir un biofilme que puede dificultar su erradicación.

- La hiperglucemia también se ha descrito como factor de riesgo al favorecer el crecimiento fúngico y disminuir la capacidad defensiva del huésped al alterar la regulación de los genes de adhesión a proteínas y la capacidad del complemento para la opsonización.
- La pérdida de barreras protectoras, como la cutánea (heridas, quemaduras) y también la disminución de la acidez gástrica con el empleo de inhibidores de la bomba de protones, constituye otro factor favorecedor del crecimiento fúngico en el aparato digestivo.
- También la ventilación mecánica, la cirugía mayor abdominal, la pancreatitis aguda y la diabetes constituyen importantes factores de riesgo.
- Finalmente, factores que alteran muy directamente los mecanismos defensivos del huésped como son la corticoterapia, la neutropenia, la disfunción neutrofílica y otras alteraciones inmunológicas.

Pacientes susceptibles

Las características de los pacientes en edad pediátrica que sufren una candidiasis invasiva son algo diferentes de las de los pacientes adultos^{10,30}. En la edad pediátrica son fundamentalmente pacientes susceptibles los prematuros e inmunodeprimidos, portadores de catéteres venosos centrales, y sometidos a nutrición parenteral y antibioticoterapia de amplio espectro³¹. La prematuridad es el factor de riesgo más importante en el período de lactante. Esto se debe fundamentalmente a la inmadurez del sistema inmunitario con defectos en la quimiotaxis, producción de citocinas, de anticuerpos, y también defectos en la fagocitosis. Además, el prematuro está sometido a procedimientos médicos invasivos necesarios para su supervivencia. Otros grupos de pacientes susceptibles son los pacientes críticos ingresados en UCI³², sometidos a cirugía mayor, afectados de cardiopatías congénitas, enfermedades pulmonares y también las inmunodeficiencias primarias^{33,34}.

Los pacientes inmunodeprimidos por quimioterapia citotóxica, o sometidos a trasplante de órgano sólido o de médula ósea, constituyen también un grupo muy importante de pacientes susceptibles.

Presentación clínica

Los signos y síntomas de la candidemia no son específicos, no pudiéndose diferenciar muchas veces de los que aparecen en una bacteriemia. En RN y lactantes pueden ser muy sutiles, presentando inestabilidad térmica, letargia, apnea, hipotensión, distrés respiratorio, distensión abdominal, hiperglucemia, intolerancia a la alimentación y trombopenia en sangre periférica. En el paciente inmunodeprimido suele manifestarse inicialmente como fiebre persistente a pesar de la antibioterapia de amplio espectro, pudiendo desencadenar seguidamente un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica con shock y fallo multiorgánico. Clínicamente, también pueden presentarse signos y síntomas derivados de la afectación de determinados órganos por la diseminación de *Candida* desde el torrente sanguíneo con afectación del sistema nervioso central, ocular, renal y hepático.

Diagnóstico

La rentabilidad diagnóstica mediante hemocultivos es menor que en el adulto de modo que en la población pediátrica resulta muy útil el empleo de técnicas de diagnóstico más novedosas (PCR, detección de antígenos específicos como beta-3-D-glucano), aunque no se encuentran aún validadas en pediatría.

Pronóstico

La candidemia es una infección grave que produce un elevado porcentaje de mortalidad, que es mayor cuando se retrasa el inicio del tratamiento, siendo el grupo que presenta mayor mortalidad el del paciente neutropénico. La supervivencia global a los 30 días es de un 80%, siendo ésta mayor en el niño y en el RN que en el adulto.

Estudio de extensión

Ante toda candidemia y más aún ante la persistencia de hemocultivos positivos pasadas 72 h del inicio del tratamiento, debe realizarse un estudio de extensión, investigando la posibilidad de diseminación de la infección a otros órganos. Para ello se realizará una ecocardiografía, un estudio de fondo de ojo, ecografía abdominal y estudio de sistema nervioso central mediante punción lumbar y estudio de imagen.

Tratamiento dirigido

Ante el aislamiento de *Candida* spp. en sangre, el tratamiento se hará dependiendo de las diferentes situaciones en que puede encontrarse el paciente. Si el paciente tiene algún factor de riesgo de infección grave (infección metastásica, sepsis con inestabilidad hemodinámica, neutropenia) y/o factores de riesgo de infección por especies de *Candida* resistentes a fluconazol, se optará por el empleo de una equinocandina³⁵ o bien como alternativa anfotericina B liposomal. Los pacientes sin factores de riesgo, no neutropénicos, o neutropénicos que no se encuentren en situación grave, pueden recibir fluconazol. Posteriormente, y en todos los casos, se adecuará el tratamiento atendiendo al fungigrama y siempre que sea posible se continuará el tratamiento con fluconazol. El tratamiento debe mantenerse hasta que se resuelva la clínica y desaparezca la fiebre y al menos hasta transcurridos 14 días después del primer hemocultivo negativo. Durante el tratamiento deben realizarse hemocultivos de control cada 2-3 días hasta que éstos sean negativos. Tras la suspensión del tratamiento y durante los 3 meses posteriores, hay que tener una vigilancia de la evolución y mantener un alto índice de sospecha investigando posibles recurrencias ante un nuevo episodio febril en un paciente susceptible³⁶.

Tratamiento empírico

Se debe iniciar tratamiento empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente más de 5 días, y también puede considerarse en pacientes en estado crítico en los que no se

encuentra otra causa que explique la fiebre, y ante marcadores serológicos de candidemia^{35,37}.

Tratamiento en el paciente no neutropénico

El tratamiento recomendado en el caso de sospechar candidemia en un paciente no neutropénico es fluconazol o una equinocandina. Se optará en primer lugar por una equinocandina si el paciente ha recibido recientemente azoles, en pacientes con enfermedad moderada o grave, en pacientes con inestabilidad hemodinámica o en pacientes con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*. Anfotericina B lipídica constituye también otra opción terapéutica.

Tratamiento en el paciente neutropénico

En el paciente neutropénico la terapia empírica de elección será anfotericina B liposomal, o caspofungina o voriconazol.

Manejo del catéter vascular

Ante la presencia de candidemia, tanto en el paciente neutropénico como en el no neutropénico, se recomienda, en general, la retirada de catéter. La retirada es obligada en ambos grupos de pacientes en las siguientes circunstancias: a) cuando por cultivos cuantitativos periférico y de catéter o mediante la técnica del tiempo diferencial de positividad, se demuestra que el foco u origen de la candidemia es la infección del catéter endovascular; b) cuando hay flebitis, celulitis o signos de infección de la puerta de entrada de la vía; c) en caso de shock o sepsis grave (una vez se dispone de un nuevo acceso venoso); d) cuando persisten hemocultivos positivos tras 72 h del inicio de tratamiento adecuado; e) cuando la candidemia está producida por una especie de *Candida* sensible al azol que el paciente recibía como profilaxis; f) en la candidemia por *C. parapsilosis*; g) cuando existe endocarditis o bien factores de riesgo de endocarditis (cardiopatía congénita, válvula protésica y candidemia previa)³⁸.

En pacientes no neutropénicos con candidemia y catéter de corta o larga duración donde no se objetiva otro posible foco de infección que la presencia de catéter y no pudiéndose realizar estudios cuantitativos o diferenciales del mismo, éste debe ser retirado y remitido a cultivo. En el paciente neutropénico en la misma situación, el aislamiento de *Candida* spp. en sangre no siempre indica que el origen de la infección se encuentre en el catéter, ya que su origen puede ser endógeno, a partir de la mucosa digestiva, sobre todo si existe mucositis. Así pues, en este grupo de pacientes se valorará la situación de forma individual.

En cuanto a la infección de catéter por *Candida*, existen algunos estudios en adultos y niños que demuestran que el sellado del catéter mediante anfotericina B liposomal o equinocandinas puede erradicar la infección del catéter y de este modo no ser necesaria la retirada de éste. Sin embargo, no existen recomendaciones al respecto y la experiencia es escasa³⁹⁻⁴².

Candidiasis neonatal

La infección por *Candida* spp. es un problema frecuente en las unidades neonatales de vigilancia intensiva⁴³. Los RN prematuros a menudo presentan pérdida de la integridad de la barrera protectora cutánea y gastrointestinal, malnutrición

crónica y además están sometidos a ventilación mecánica invasiva y a cateterización venosa central, nutrición parenteral y antibioticoterapia de amplio espectro, muchas veces de forma prolongada. Son factores de riesgo clásicos de candidemia en el neonato, el bajo peso al nacimiento, la utilización de catéter venoso central, la ventilación mecánica, la nutrición parenteral, la utilización de bloqueantes H2, la antibioticoterapia de amplio espectro, el tratamiento esteroideo y la colonización fúngica previa. Sin embargo, se ha demostrado la importancia de la edad gestacional y la cirugía abdominal como factores independientes predictores de candidemia, debido sobre todo a la translocación de las colonias de *Candida* y su paso al torrente circulatorio, especialmente en el tracto gastrointestinal inmaduro y en zonas de anastomosis quirúrgicas recientes⁴⁴.

La presentación clínica de la candidemia en el neonato suele ser muy inespecífica y sutil, pudiendo incluir fiebre, inestabilidad hemodinámica, distrés respiratorio, apnea, bradicardia, letargia y distensión abdominal. La afectación del SNC es muy frecuente, determinando un cuadro de meningoencefalitis, que debe asumirse siempre como presente, por su elevada incidencia, en todo neonato con candidemia. De entre las especies patógenas, *C. albicans* ha sido la especie más frecuente en el neonato. Sin embargo en los últimos años, se ha descrito un incremento de las infecciones por *C. parapsilosis*, especie menos virulenta, colonizante de la piel y cuya infección va ligada a la presencia de catéteres vasculares y a las infusiones endovenosas ricas en glucosa, aunque se han descrito brotes e incremento de su incidencia en determinadas unidades, por transmisión horizontal a través de las manos del personal sanitario. Recordamos, una vez más, la importancia del lavado de manos en el personal de dichas unidades.

Recomendaciones terapéuticas

A la hora de elegir el tratamiento deberá valorarse tanto la sensibilidad del aislamiento como la localización y extensión de la infección, y también la toxicidad relacionada con el fármaco y los resultados de neurodesarrollo, tal como se recomienda en la guía de práctica clínica para el tratamiento de la candidiasis de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas³⁹.

En el RN es muy frecuente, como hemos dicho, la afectación del SNC, hecho que debe asumirse a la hora de iniciar el tratamiento, por lo que debemos elegir un fármaco que atraviese la barrera hematoencefálica y con actividad fungicida. También es importante conocer si existe infección de las vías urinarias, situación también muy frecuente en el neonato (50% de las candidemias) y que va a condicionar la utilización de un fármaco que tenga buena difusión en orina. Así pues, en caso de afectación urinaria y siempre que el paciente presente estabilidad hemodinámica, el fármaco de elección será fluconazol, ya que difunde muy bien tanto a LCR como a riñón y vías urinarias. Si la infección es por una cepa resistente a fluconazol o si el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente, y en las primeras 48-72 h de tratamiento de una infección del SNC, se iniciará tratamiento con anfotericina B liposómica, para conseguir una actividad fungicida más rápida. Una vez que el paciente se encuentre estable y conozcamos la sensibilidad

del aislamiento, siempre que sea posible se continuará con fluconazol. Las equinocandinas deben limitarse a situaciones en las que la resistencia o la toxicidad impidan el uso de fluconazol o anfotericina B, debiendo usarse con precaución. Como norma general, no están indicadas en la candidiasis neonatal. El papel de la flucitosina en RN con meningitis por *Candida* es muy cuestionable y no se recomienda por su gran toxicidad, en especial en el neonato.

La duración recomendada del tratamiento es de 3 semanas, desde el último hemocultivo negativo. Se recomienda también realizar un estudio de extensión de la infección: punción lumbar, examen de fondo de ojo, ecocardiografía y ecografía abdominal en todos los casos de candidemia y además la ecografía renal en caso de candiduria. Se recomienda el recambio del catéter intravascular³⁹.

Candidiasis diseminada crónica

Epidemiología y factores de riesgo

La candidiasis diseminada crónica (CDC) es fundamentalmente una complicación grave del tratamiento quimioterápico de pacientes con leucemia aguda y de pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos, estando asociada a una elevada morbimortalidad.

La incidencia es muy variable, según las diferentes series que encontramos en la literatura. En la mayoría se evalúan únicamente pacientes con leucemia aguda, que constituyen la mayor población de riesgo. La ausencia de datos exactos de incidencia es debida a la falta de estudios prospectivos y a la dificultad del diagnóstico. Aun así, la incidencia estimada en esta población está entre el 3 y el 7%. Los principales factores de riesgo son la neutropenia prolongada de más de 15 días de duración, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la rotura de membranas mucosas (mucositis grave), el uso de corticoides y tratamientos inmunosupresores, la nutrición parenteral total, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales y la colonización por *Candida*⁴⁵.

Manifestaciones clínicas

En la CDC los órganos más frecuentemente afectados son el hígado y el bazo. Por este motivo, también se la conoce por candidiasis hepatoesplénica, aunque su nombre más apropiado es el de CDC, ya que también se afectan otros órganos. Por orden de frecuencia, la infección se localiza en hígado 95%, bazo 40%, pulmón 20%, riñón 15% y con una frecuencia < 10% en SNC, piel, retina, senos paranasales e intestino⁴⁶.

Una característica de esta infección es que al diagnóstico, el 90% de los pacientes presentan neutrófilos > $1 \times 10^9/l$, pero previamente al diagnóstico más del 80% de los pacientes han sufrido una neutropenia grave de una mediana de duración de 20 días. Es decir, las manifestaciones clínicas aparecen y se establece el diagnóstico cuando el paciente ya se ha recuperado de la neutropenia.

El hemocultivo al diagnóstico suele ser negativo, pero se puede haber documentado una fungemia previo el diagnóstico de CDC en un tercio de los pacientes.

Los principales síntomas y signos de la infección son fiebre 86%, dolor abdominal 60%, hepatomegalia 55%, ictericia 30% y esplenomegalia 25%. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia 95%, aumento de fosfatasas alcalinas 86%, aumento de aspartato-transaminasa 50%, aumento de gammaglutamiltranspeptidasa 43% y aumento de bilirrubina 14%. Las fosfatasas alcalinas se correlacionan muy bien con la evolución de la enfermedad y se utilizan como un marcador para el seguimiento⁴⁶.

Diagnóstico

Está basado en técnicas de imagen (ecografía, TC, TC de alta resolución y RM), estudios histopatológicos, citológicos, visión microscópica directa y cultivos microbiológicos de material estéril y no estéril. La ecografía abdominal permite ver el parénquima hepático y/o esplénico no homogéneo con numerosas áreas hipocogénicas, con la típica imagen en ojo de buey. La TC visualiza múltiples, pequeñas áreas ovoides o circulares de menor densidad que pueden afectar a los diferentes órganos: hígado, bazo, pulmón y riñón. La TC de alta resolución permite ver lesiones aún más pequeñas que la TC convencional y la RM tiene todavía mayor sensibilidad y especificidad que esta última⁴⁷.

El diagnóstico de infección probada, probable o posible se establecerá según los criterios de categorización establecidos por el grupo de consenso EORTC/MSG (tabla 3)⁴⁸.

Tratamiento

Las recomendaciones más utilizadas son las establecidas en la guía IDSA³⁹.

Primera elección

En pacientes clínicamente estables, que no hayan recibido profilaxis con fluconazol ni la infección esté producida por una *Candida* resistente a fluconazol se recomienda tratamiento con fluconazol, inicialmente por vía intravenosa y posteriormente por vía oral.

En pacientes inestables desde un punto de vista clínico, con enfermedad refractaria, que hayan recibido profilaxis con fluconazol o que la infección esté producida por una *Candida* resistente a fluconazol se recomienda anfotericina B liposomal hasta la estabilidad clínica, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible. La guía IDSA no contempla la posibilidad de que la especie sea resistente a fluconazol, pero en este caso el tratamiento se debería continuar con voriconazol. Otra posibilidad es hacer un tratamiento de inducción con anfotericina B durante 1 o 2 semanas, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible o voriconazol si es resistente.

Alternativas

Equinocandinas en la fase inicial, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible o voriconazol si es resistente, cuando el paciente esté estable clínicamente.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe ser muy prolongado, de varios meses de duración, hasta que las lesiones desaparezcan o calcifiquen. Habitualmente, se requieren 2-3 meses para apreciar

una respuesta radiológica y un promedio de 6 meses para obtener la curación. La suspensión precoz del tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección. Sin embargo, no hace falta esperar a la curación total de la infección para reiniciar el tratamiento quimioterápico de la enfermedad de base. Una vez lograda la estabilidad clínica éste puede reiniciarse.

Por otra parte, los pacientes que requieren tratamiento quimioterápico o trasplante de progenitores hematopoyéticos con antecedentes de CDC deben recibir profilaxis secundaria con antifúngicos durante el período de riesgo, para evitar recurrencia de la infección.

Candidiasis de sistema nervioso central

Es muy poco frecuente. Se presenta habitualmente como meningitis. Los mecanismos de producción más frecuentes son:

1. En el curso de una candidiasis diseminada.
2. Por extensión a partir de una derivación ventricular o de una craneotomía.
3. Como meningitis crónica aislada en un paciente inmunodeprimido⁴⁹.

Los síntomas suelen ser los mismos que una meningitis aguda bacteriana, con fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia. Puede acompañarse de focalidad neurológica como afasia, paresias, vértigo, tinnitus o diplopía, hasta llegar al coma. Pueden producirse también microabscesos múltiples y trombosis vasculares con infarto isquémico secundario. En los pacientes neutropénicos la fiebre puede ser la única manifestación. Los neonatos pueden presentar un cuadro séptico con fallo multiorgánico. Los pacientes portadores de derivación ventrículo-peritoneal tienen fiebre y signos de disfunción de *shunt* como cefalea, vómitos y alteración del nivel de conciencia. En los pacientes con meningitis crónica se evidencia una clínica más prolongada con cefalea, vómitos, confusión y fiebre. La mortalidad es elevada y oscila entre un 10% y un 35% según la patología de base del paciente.

El análisis del LCR puede ser normal, aun en pacientes que presenten sintomatología, aunque es típica una ligera pleocitosis, con proteínas muy elevadas y glucorraquia normal.

En cuanto al tratamiento, se recomienda anfotericina B liposomal con la adición opcional de flucitosina (excepto en el neonato, por su toxicidad); como alternativa o más frecuentemente como terapia secuencial debe utilizarse fluconazol a dosis altas. Voriconazol podría tener su papel, sobre todo en aquellos raros casos de infección por *Candida* no *albicans*. Las equinocandinas no son útiles para el tratamiento de la candidiasis de SNC, al no alcanzar concentraciones adecuadas en LCR. Todos los dispositivos intraventriculares deben retirarse. El tratamiento debe prolongarse durante varias semanas y se debe comprobar siempre antes la resolución de los abscesos si los hubiere, la normalización del LCR y la resolución de la clínica. Los individuos inmunodeprimidos suelen necesitar un tratamiento más prolongado³⁹.

Tabla 3 Categorización de la candidiasis invasiva según los criterios del grupo de consenso EORTC/MSG**1. Infección probada**

Examen directo microscópico, histopatológico o citológico de *Candida* que muestra pseudohifas o hifas verdaderas en material estéril obtenido por aspiración con aguja fina o por biopsia de un órgano estéril
Cultivo microbiológico positivo a *Candida* de material estéril procedente de un órgano estéril que muestra alteraciones clínicas o radiológicas compatibles con infección por *Candida*
Hemocultivo positivo a *Candida*

2. Infección probable

Se requiere 1 criterio del huésped, 1 criterio clínico y 1 criterio micológico:

Criterios del huésped

Neutropenia $< 0,5 \times 10^9$ /l de más de 10 días de duración
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Uso prolongado de esteroides $> 0,3$ mg/kg/día durante más de 3 semanas
Tratamiento inmunosupresor sobre células T (ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab, etc.) o análogos nucleósidos en los 90 días previos
Inmunodeficiencia congénita grave (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencias severas combinadas)

Criterios clínicos

Uno de los dos siguientes después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas:

Microabscesos en hígado o bazo
Exudados retinianos en examen oftalmológico

Criterios micológicos

Prueba directa (citología, microscopía directa o cultivo) de material no estéril (esputo, lavado broncoalveolar, piel, etc.)
Prueba indirecta: β -glucano positivo en suero

3. Infección posible

Casos que cumplan 1 criterio del huésped y 1 criterio clínico pero que no cumplan el criterio micológico

El grupo de consenso EORTC/MSG no incluye la detección de ADN de *Candida* porque las técnicas no están todavía validadas o estandarizadas.

Endoftalmitis

Puede producirse bien como consecuencia de un traumatismo o de un procedimiento quirúrgico en el ojo (endoftalmitis exógena), bien por diseminación de una candidiasis sistémica (endoftalmitis endógena). La especie de *Candida* más frecuente en la endoftalmitis exógena es *C. parapsilosis*. La endoftalmitis exógena se presenta con dolor progresivo varias semanas o meses después de un traumatismo o de un procedimiento quirúrgico. Su diagnóstico requiere la aspiración de humor vítreo. El tratamiento consiste en la realización de vitrectomía, extracción de cualquier material extraño (como lentes intraoculares), inyección intravítrea de anfotericina (5 a 10 μ g) y tratamiento antifúngico sistémico con fluconazol, que alcanza niveles adecuados en el humor vítreo, inicialmente por vía endovenosa y posteriormente por vía oral. En caso de hallar una especie de *Candida* resistente a fluconazol se recomienda voriconazol, inicialmente por vía endovenosa y después por vía oral.

Por el contrario, la especie que con más frecuencia produce endoftalmitis endógena es *C. albicans*. Ocurre como diseminación de una candidiasis sistémica. Se caracteriza por unas lesiones algodonosas en retina que pueden extenderse al humor vítreo. En todo paciente con candidemia debe investigarse la posibilidad de una endoftalmitis. La prevalencia de afectación ocular en el curso de una candidiasis sistémica es variable y oscila entre el 2 y el 16%, habitualmente en forma de coriorretinitis aislada sin

afectación intravítrea⁵⁰. En cuanto al manejo, el tratamiento antifúngico suele ser suficiente, recomendándose fluconazol o la combinación de anfotericina B y flucitosina. Voriconazol puede utilizarse en caso de intolerancias o resistencias al tratamiento de elección. En la actualidad, no existen suficientes datos clínicos acerca del tratamiento de la endoftalmitis con equinocandinas. En el caso de endoftalmitis endógena que asociase afectación del humor vítreo debería practicarse una vitrectomía e inyectarse anfotericina B intravítrea⁵¹. El tratamiento de la endoftalmitis debe alargarse un mínimo de 4-6 semanas.

Candidiasis osteoarticular

La infección del hueso o de la articulación por *Candida* es una entidad poco frecuente en pediatría, aunque está aumentando su incidencia^{51,52}. Normalmente, tiene lugar en pacientes inmunocomprometidos, neonatos o como complicación originada en el catéter venoso central^{53,54}. Con respecto a la edad, cerca del 85% de los casos pediátricos ocurren en lactantes de menos de 6 meses⁵².

Artritis

Aunque el origen de la infección es desconocido, con frecuencia se encuentra tras una diseminación hematogena de la *Candida*, llegando a alcanzar a la articulación en el 20% de los casos¹. El período entre la candidemia y la aparición de la artritis se estima entre las 2-3 semanas, aunque puede llegar a presentarse incluso 1 año después

del tratamiento sistémico⁵⁴. Con mucha menor frecuencia el mecanismo etiopatogénico se basa en inoculación directa tras traumatismo, cirugía, punción articular e incluso se han descrito casos tras colocación de vía intraósea^{52,55}. En cuanto a la localización, presenta mayor incidencia a nivel de la rodilla, seguida de columna, muñeca, cadera, escápula y húmero^{52,56}. Cuando el origen de la artritis proviene de diseminación hematógena, la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia es *C. albicans*. Por el contrario, cuando el origen es secundario al catéter, es *C. parapsilosis*⁵⁷ la asociada con mayor prevalencia.

La clínica habitual de presentación es la limitación a la movilidad de la zona afecta, sin ser característica la presencia de signos inflamatorios como calor o eritema⁵⁴. Aunque la realización de pruebas de imagen (radiología, resonancia nuclear magnética, ecografía, gammagrafía) puede ayudar al diagnóstico, éste se alcanza a través del estudio del líquido articular tras punción y su cultivo. Suele existir un aumento en las cifras de leucocitos de predominio de neutrófilos, aunque estas alteraciones pueden ser mínimas^{54,58}. La rentabilidad del cultivo en líquido sinovial no es muy alta, encontrándose en ocasiones cultivos negativos⁵².

En cuanto a su manejo, y según las recomendaciones de las Guías IDSA 2009³⁹, debe combinarse tratamiento antifúngico con cirugía en todos los casos (A-III). El antifúngico recomendado sería fluconazol durante un mínimo de 6 semanas (B-III), pudiendo utilizar pautas similares a la osteomielitis, con anfotericina B liposomal o equinocandinas durante las 2 primeras semanas y posteriormente continuar con fluconazol (B-III). El pronóstico de la artritis por *Candida* depende de la rapidez del tratamiento. Cuando se instaura un tratamiento precoz y adecuado, la evolución tiende a la curación sin secuelas⁵².

Osteomielitis

Con respecto al tratamiento³⁹ de la osteomielitis por *Candida*, el antifúngico de elección sería fluconazol durante un período prolongado, entre 6 y 12 meses (nivel de evidencia B-III en el paciente adulto). Como alternativa, se podría iniciar el tratamiento con anfotericina B liposomal durante un mínimo de 2 semanas, completando posteriormente con fluconazol hasta los 6-12 meses (B-III). Se han empleado regímenes de tratamiento utilizando inicialmente equinocandinas durante 2 semanas, seguido de fluconazol (B-III), aunque en pediatría no hay experiencia. En muchas ocasiones, el tratamiento debe completarse con desbridamiento quirúrgico (B-III).

Si la infección se localiza en material protésico, es recomendable la retirada del dispositivo (A-III) junto con terapia antifúngica (similar a la artritis por *Candida*) durante un mínimo de 6 semanas. Se podría colocar de nuevo una prótesis tras confirmar el fin de la infección, habitualmente meses después de la retirada de la anterior prótesis. Cuando la retirada del material no pudiera realizarse, se debería mantener tratamiento crónico con fluconazol (B-III).

Candidiasis cardiovascular: endocarditis

La endocarditis por *Candida* se define como la infección del endocardio, las válvulas cardíacas o las estructuras relacionadas por este microorganismo.

Los principales pacientes de riesgo son los portadores de prótesis valvulares, pacientes afectos de enfermedades valvulares, portadores de un catéter venoso central y neonatos de bajo peso.

Epidemiología y patogenia

Es muy poco frecuente, representando entre un 1-2% de todas las endocarditis infecciosas, aunque su incidencia ha aumentado significativamente los últimos años⁵⁹.

Son situaciones predisponentes la candidemia y la presencia de un flujo sanguíneo turbulento en las cavidades cardíacas (cardiopatía y/o cirugía cardíaca previa, portadores de prótesis valvular o catéter intravascular central).

Se han descrito como factores de riesgo en pediatría: la prematuridad y bajo peso al nacimiento, la administración de nutrición parenteral, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, la inmunosupresión, las enfermedades reumáticas y la estancia en intensivos pediátricos superior a 7 días^{59,60}.

La endocarditis puede afectar a válvula cardíaca propia o a una protésica. A su vez, la endocarditis protésica se clasifica en precoz y tardía. La precoz es la que acontece durante los 12 meses que siguen a su implantación. Generalmente, la prótesis se coloniza durante la intervención quirúrgica o en el post-operatorio inmediato, por lo que es una infección de origen nosocomial. La endocarditis protésica tardía ocurre a partir de los 12 meses. Su patogenia se parece a la descrita en la infección de la válvula nativa de la población general, es decir, en estos casos la prótesis se coloniza a partir de candidemias de origen comunitario⁶¹.

Presentación clínica

Cronológicamente, existen dos formas de presentación: la aguda en forma de shock o sepsis, y la subaguda e insidiosa (más frecuente) que retrasa el diagnóstico varias semanas o meses.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre (excepcionalmente ausente, no muy elevada y sin un patrón específico), cambios en la auscultación de los ruidos cardíacos, émbolos periféricos y coriorretinitis⁶². Cuando la endocarditis protésica se presenta en el período postoperatorio inicial, la clínica es difícil de diferenciar de otras complicaciones posquirúrgicas⁶¹. Otras manifestaciones acompañantes pueden ser: malestar general, anorexia, pérdida de peso, cansancio, trastornos del sueño, cefaleas y mialgias. Los signos clásicos de endocarditis: nódulos de Osler, mancha de Roth y lesiones de Janeway son poco frecuentes.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse con absoluta certeza por medio del examen histológico y microbiológico de las vegetaciones. Desde el punto de vista clínico, no existe ningún hallazgo que permita establecer el diagnóstico con seguridad, por lo que se realiza según los criterios de Duke modificados, que incluyen una combinación de criterios histológicos, clínicos, microbiológicos y

pruebas de imagen. En relación con las pruebas de imagen, la exploración básica es la ecocardiografía transtorácica, que puede mostrar las vegetaciones. Si no se objetivan y hay alto grado de sospecha, se debe realizar una ecocardiografía transesofágica (ETE) que es más sensible. Una ETE negativa tampoco descarta endocarditis, por lo que si la sospecha clínica es elevada, debe repetirse transcurridos los 7-10 días. Un segundo examen negativo la hace muy improbable, aunque nunca debe excluirse si persiste la sospecha clínica.

La RM cardíaca está indicada para completar el estudio cuando no se puede realizar la ETE.

Además de las pruebas de imagen, debe realizarse también un electrocardiograma. La presencia de bloqueos de conducción en las endocarditis protésicas es sugestiva de disección del anillo periprotésico con formación de absceso.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el reemplazo valvular y la administración de tratamiento antifúngico.

Reemplazo valvular

Siempre que se pueda, se debe realizar. En general, el procedimiento consiste en retirar el material infectado e implantar una prótesis valvular. Son indicaciones de cirugía precoz: los abscesos perivalvulares, las fístulas, la presencia de embolismos sistémicos de repetición tras el inicio del tratamiento efectivo, la persistencia de fiebre o candidemia más de 10 días a pesar de un tratamiento adecuado, las endocarditis protésicas que presentan insuficiencia cardíaca moderada o grave por disfunción de la prótesis o la dehiscencia valvular parcial⁶¹. Si la indicación quirúrgica precoz es clara, ha de procederse a la misma sin dilación aunque el paciente sólo haya recibido unas horas de tratamiento antifúngico, ya que el retraso de la cirugía aumenta la mortalidad. La mortalidad postoperatoria es proporcional a la gravedad de la afectación hemodinámica en el momento de la cirugía.

Tratamiento antifúngico

Tratamiento inicial. Anfotericina B liposómica, con o sin flucitosina. Si se administra flucitosina se deben monitorizar sus niveles, sobre todo si aparece neurotoxicidad, para evitar niveles pico > 75 µg/ml. Si no se pueden obtener niveles y el paciente presenta insuficiencia renal, no debe administrarse. En período neonatal no hay evidencia sobre su seguridad y eficacia por lo que no se recomienda su uso.

Terapia de descenso. Valorar desescalar a fluconazol en pacientes con cepas susceptibles que hayan demostrado estabilidad clínica y eliminación de *Candida* del torrente sanguíneo.

Duración. Al menos 6 semanas posreemplazo de las válvulas afectadas. Valorar alargar en pacientes con abscesos perivalvulares u otras complicaciones.

Si no se realiza cirugía de recambio valvular se debe hacer terapia de inhibición con fluconazol vía oral: en endocarditis sobre válvula nativa a largo plazo (durante 2-3 años), sobre válvula protésica de por vida y en el paciente inmunodeprimido mientras persista la inmunosupresión. Los neonatos son una excepción, ya que en ausencia de otra indicación para

cirugía, se sugiere terapia únicamente médica sin cirugía ni terapia de inhibición a largo plazo.

Pronóstico

La mortalidad es superior al 50%, a pesar del tratamiento agresivo antifúngico y quirúrgico⁶². Existe riesgo de recaídas, por lo que es importante realizar un seguimiento de estos pacientes una vez terminado el tratamiento.

Candidiasis urinaria

La afectación del tracto urinario por *Candida* spp. en niños ocurre, casi siempre, en el contexto de candidemia o candidiasis invasiva en los RN. Los factores de riesgo son, por tanto, los mismos que los de aquellas entidades. Más allá del período neonatal, los factores de riesgo son: inmunodepresión, anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, la obstrucción al flujo de la orina y los catéteres intravesicales^{63,64}. Las especies que están implicadas con más frecuencia son *C. albicans* y *C. parapsilosis*^{63,64}.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico varía entre la candiduria aislada en los niños con catéteres y la afectación renal. Casi la mitad de los RN con candidemia tiene el urocultivo positivo. Por otra parte, hasta un 42% de los neonatos con candiduria tienen candidiasis renal que se manifiesta como «*fungus ball*» o como microabscesos en la ecografía renal. Es interesante recalcar que casi la mitad de los niños con afectación renal tienen la primera ecografía normal, lo que indica que esta prueba se debería realizar de forma seriada en los neonatos con candiduria⁶³.

Las manifestaciones clínicas de la infección urinaria por *Candida* son inespecíficas. Cuando una bola fúngica obstruye la vía urinaria, puede manifestarse como oliguria o anuria, aumento de creatinina e hipertensión.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por aislamiento de *Candida* en orina. El problema es diferenciar entre colonización (en niños con catéteres vesicales) o infección. A efectos prácticos, debe considerarse que la candiduria en niños con cualquier factor de riesgo es sinónimo de infección. Dado que la infección urinaria por *Candida* ocurre la mayoría de las veces, sobre todo en RN, en el contexto de candidemia o candidiasis invasora, y que en más de un 10% de neonatos con candiduria se produce diseminación extrarrenal, se recomienda realizar un estudio de extensión para descartar la infección de otros órganos o sistemas.

Tratamiento

En los niños con candiduria asintomática, sin factores de riesgo (neutropenia, inmunodepresión, alteraciones congénitas de la vía urinaria) y con catéteres urinarios, la retirada del catéter, sin tratamiento antifúngico, resuelve el cuadro casi siempre³⁹. En los RN, especialmente en los de bajo peso,

y en niños con factores de riesgo está siempre indicado el tratamiento sistémico. En niños no RN con bolas fúngicas, se recomienda, además del tratamiento antifúngico, el tratamiento quirúrgico con desbridamiento o escisión de las lesiones. Sin embargo, en los RN con micetomas, siempre y cuando no exista obstrucción urinaria, puede hacerse un tratamiento conservador con antifúngico sistémico^{63,65}, vigilando la diuresis, la creatinina y la evolución de las lesiones mediante ecografías seriadas.

El fármaco de elección en el tratamiento de la candidiasis urinaria es fluconazol, ya que por su naturaleza hidrosoluble y por su metabolismo alcanza concentraciones muy altas del fármaco no metabolizado en orina. Las irrigaciones de la pelvis renal, los uréteres o la vejiga con una solución de anfotericina B deoxicolato en agua estéril, a dosis de 50 mg/ml, han sido utilizadas en los adultos, pero hay poca experiencia en niños³⁹.

La duración del tratamiento depende de la entidad. En los RN, el tratamiento debe extenderse durante 3 semanas, y como mínimo, 14 días después de que los cultivos sean negativos. Si hay afectación renal, se recomiendan 4-12 semanas de tratamiento. En los casos en que existe micetoma, la mayoría de los autores prolongan el tratamiento entre 3 y 5 semanas después de la negativización de los urocultivos. La suspensión del tratamiento en estos casos es segura, a pesar de la persistencia de la bola fúngica que puede tardar varias semanas en resolverse⁶⁵.

Candidiasis esofágica

La esofagitis por *Candida* spp. se produce fundamentalmente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con inmunodepresión grave, siendo una de las condiciones definitorias de sida. Actualmente, con la terapia TARGA, la incidencia ha disminuido notablemente⁶⁶. También puede ocurrir candidiasis esofágica en niños con enfermedades hematológicas, o inmunodeficiencias primarias como defectos de la inmunidad celular o en la candidiasis mucocutánea crónica. La mayoría de los casos están producidos por *C. albicans* y menos frecuentemente por otras especies³⁹.

Manifestaciones clínicas

En los niños mayores, la esofagitis por *Candida* spp. se manifiesta por odinofagia y dolor a la deglución, que el niño localiza en la zona retroesternal. Casi siempre coincide con candidiasis oral, pero la ausencia de esta última no excluye la afectación esofágica. A diferencia del adulto, en el niño no son raros las náuseas y los vómitos, que pueden conducir a la deshidratación⁶⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se hace en cualquier niño con las enfermedades subyacentes citadas más arriba y sintomatología compatible^{39,67} especialmente en presencia de candidiasis oral, que en estos casos es un marcador de infección esofágica⁶⁸. En la esofagoscopia se visualizan las típicas placas blancas policíclicas. La presencia de levaduras

o pseudohifas en el material de biopsia confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Las directrices de algunas sociedades científicas y algunos autores^{39,66} recomiendan tratar de forma empírica a los niños inmunodeprimidos con disfagia u odinofagia, sobre todo si tienen candidiasis oral, reservando la endoscopia para los casos en los que no se produce mejoría tras 3-4 días de tratamiento.

Fluconazol tiene una efectividad del 80-90% y por su bajo perfil de toxicidad y coste es el fármaco de elección. Se administra por vía oral, durante 14-21 días. Itraconazol en solución oral se considera otra opción en las guías IDSA³⁹. En pacientes que no toleran la vía oral, se utilizan las siguientes alternativas por vía intravenosa: fluconazol, anfotericina B liposomal³⁹ y equinocandinas. En caso de resistencia o cuando no se obtiene respuesta a fluconazol y quiera utilizarse la vía oral, podrá optarse por voriconazol.

En la [tabla 4](#) podemos ver un resumen de las recomendaciones terapéuticas en las diferentes presentaciones de candidiasis invasiva y en la [tabla 5](#) las dosificaciones de los fármacos antifúngicos recomendados.

Profilaxis de la infección por *Candida*

Profilaxis en el paciente crítico pediátrico

La morbimortalidad atribuible a candidiasis invasiva en los RN de muy bajo peso es elevada. Contribuyen a su desarrollo las múltiples manipulaciones a la que están sometidos y a las propias características de la prematuridad⁶⁷. La profilaxis con fluconazol en este grupo de pacientes de las unidades neonatales en las que la prevalencia de infecciones por *Candida* es > 10% ha demostrado prevenir la colonización e infección por *Candida* spp., así como la mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva, aunque su uso es muy controvertido. Es fundamental recomendar el tratamiento de la candidiasis vaginal materna y el lavado de manos del personal sanitario que trabaja en las unidades neonatales para prevenir la transmisión vertical y horizontal. Los efectos secundarios del fluconazol objetivados en el prematuro son elevaciones reversibles de los enzimas hepáticos o de la bilirrubina. No se ha objetivado la emergencia de especies de *Candida* resistentes a fluconazol ni la selección de especies de *Candida* naturalmente resistentes a fluconazol como *C. krusei* o *C. glabrata*. La pauta recomendada es de 3 mg/kg 2 veces a la semana, iniciándose el primer día de vida y durante todo el período de riesgo en unidades neonatales con una prevalencia de candidiasis invasiva > 10%⁶⁹.

No hay estudios sobre la profilaxis de la candidiasis invasiva en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos, a excepción de un trabajo realizado en pacientes ingresados durante > 7 días y sometidos a ventilación mecánica que recibieron profilaxis con anfotericina B diaria, en el que se objetivó un descenso significativo de la incidencia de candidemia de un 10 a un 2% respecto al grupo control que no recibió profilaxis⁷⁰. En adultos el uso de profilaxis con fluconazol en los pacientes críticos con alto riesgo de candidiasis invasiva reduce su incidencia pero no parece influir en

Tabla 4 Recomendaciones terapéuticas de la candidiasis invasiva^a

Patología	Tratamiento recomendado	Tratamiento alternativo	Duración recomendada	Comentarios
<i>Candidemia</i>				
Paciente no neutropénico	Fluconazol o equinocandina	ABL Voriconazol	14 días tras hemocultivo negativo y mejoría clínica	Se recomienda retirada de catéteres, estudio oftalmológico En enfermedad moderada-grave o pacientes con exposición previa a azoles se recomienda uso de equinocandinas, con terapia secuencial a fluconazol posteriormente
Paciente neutropénico	Equinocandina o ABL	Fluconazol Voriconazol	14 días tras hemocultivo negativo y mejoría clínica, con recuperación de la neutropenia	Se recomienda fluconazol en pacientes no graves sin exposición previa a azoles Se aconseja retirada de catéter Voriconazol si se requiere cobertura adicional para hongos filamentosos
<i>Sospecha de candidiasis (trat. empírico)</i>				
Paciente no neutropénico	Fluconazol o equinocandina	ABL	No determinada Suspender si pruebas microbiológicas negativas	Indicación basada en factores de riesgo clínicos y microbiológicos En enfermedad moderada-grave o pacientes con exposición previa a azoles se recomiendan equinocandinas
Paciente neutropénico	ABL Caspofungina Voriconazol	Fluconazol		Inicio del tratamiento a los 4-5 días de fiebre persistente Se recomienda uso de pruebas serológicas y TC No usar azoles si profilaxis previa con este grupo
Candidiasis neonatal	Fluconazol	ABL: si no hay afectación renal y en primeras 72 h de sepsis e infección SNC	Al menos 3 semanas desde hemocultivo negativo	Estudio de extensión: p. lumbar y f. ojo Retirada de catéteres Equinocandinas: sólo si no pueden usarse otros agentes
Candidiasis diseminada crónica	Paciente estable: fluconazol Paciente grave: ABL	Equinocandina seguido de fluconazol	Hasta curación de las lesiones (meses)	Cambiar a fluconazol cuando el paciente quede estable Continuar tratamiento en circunstancias de inmunosupresión
<i>Infección osteoarticular</i>				
Osteomielitis	Fluconazol o ABL durante semanas y seguir con fluconazol	Equinocandina (semanas) y seguir con fluconazol	6-12 meses	Suele requerir desbridamiento quirúrgico
Artritis séptica	Fluconazol o ABL durante semanas y seguir con fluconazol	Equinocandina (semanas) y seguir con fluconazol	Al menos 6 semanas	Desbridamiento quirúrgico siempre Sustitución de prótesis ortopédicas en la mayoría de los casos

^a Modificada y adaptada de la tabla 2 de las Guías IDSA.

Tabla 5 Principales antifúngicos usados en el tratamiento de la candidiasis invasiva

Fármaco	Tratamiento
Fluconazol	Lactantes y niños: 3-12 mg/kg/día VO, IV 1. ^a dosis: 6-12 mg/kg/día VO, IV Dosis máx. (DM): 800 mg Neonatos: 6 mg/kg/día 1. ^a dosis: 12 mg/kg/día
Voriconazol	Niños de 2 a 12 años: 7 mg/kg/dosis/12 h IV 200 mg/12 h VO sin dosis de carga Niños de 12 a 16 años: IV: 6 mg/kg/12 h primer día y luego 4 mg/kg/12 h VO en < 40 kg: 200 mg/12 h el primer día y seguir con 100 mg/12 h VO en ≥ 40 kg: 400 mg/12 h el primer día y seguir con 200 mg/12 h
Posaconazol	Niños < 15 kg: 6 mg/kg/12 h VO 15-19,9 kg: 100 mg/12 h VO 20-33,9 kg: 200 mg/12 h ≥ 34 kg: 400 mg/12 h
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día IV
Caspofungina	75 mg/m ² /dosis IV 1. ^{er} día. DM 70 mg 50 mg/m ² /día IV días sucesivos
Micafungina	2-4 mg/kg/día IV. DM 100 mg P > 40 kg: 100-150 mg/día IV
Anidulafungina	1. ^{er} día 3 mg/kg IV. DM 200 mg Días sucesivos: 1,5 mg/kg IV. DM 100 mg
Flucitosina	50 mg/kg/día cada 6 h VO, IV. DM 150 mg

la supervivencia⁷¹. No está recomendada en toda la población de los pacientes críticos y se reserva para pacientes de riesgo, como aquellos sometidos a cirugía abdominal de repetición por peritonitis terciaria y/o pancreatitis aguda⁷². Las guías IDSA³⁹ recomiendan la profilaxis con fluconazol a 6 mg/kg/día en aquellos pacientes adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos con alto riesgo de candidiasis invasiva con un grado de evidencia B-I. Por ello, en el paciente pediátrico crítico se debe reservar la profilaxis frente a la candidiasis invasiva para casos seleccionados.

Profilaxis en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido

Los pacientes trasplantados de órgano sólido que se benefician de profilaxis frente a la candidiasis invasiva son en especial los trasplantados hepáticos, intestinales y pancreáticos⁷³. Algunos autores también se refieren al trasplante de pulmón como de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva⁷⁴. En estos pacientes se ha demostrado la reducción de la candidiasis invasiva con el uso de profilaxis antifúngica con fluconazol o anfotericina B liposomal durante al menos las dos primeras semanas del postrasplante⁴⁹. Las guías IDSA³⁹ recomiendan la profilaxis posquirúrgica en los pacientes trasplantados de órgano sólido con fluconazol 3-6 mg/kg/día o con anfotericina B liposomal 1-2 mg/kg/día durante 7-14 días con un grado de recomendación de A-I en el trasplante hepático, B-II en el pancreático y B-III en el intestinal.

Hay pocos estudios realizados en el paciente pediátrico en relación con la profilaxis de la candidiasis invasiva en el trasplante de órgano sólido. Gladly et al⁷⁵ presentaron una

serie de 100 trasplantes hepáticos en niños con una prevalencia de 20% de candidiasis invasiva con una mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva del 33%, sugiriendo la importancia de instaurar profilaxis antifúngica en este tipo de pacientes. Liu et al⁷⁶ presentaron una serie de 55 trasplantes de pulmón en los que se diagnosticaron 5 candidiasis invasivas (9%), de las cuales 3 habían recibido profilaxis antifúngica. Son, por tanto, necesarios más estudios en relación con la candidiasis invasiva en la población pediátrica sometida a trasplante de órgano sólido para realizar recomendaciones con suficiente evidencia clínica.

Profilaxis en el paciente neutropénico sometido a quimioterapia

La profilaxis antifúngica está indicada en los pacientes de alto riesgo de IFI, como los pacientes con leucemia mieloide aguda, leucemia linfática aguda de alto riesgo, pacientes con recaída medular o aplasia medular en los períodos de neutropenia tras la quimioterapia de inducción e intensificación^{77,78}. Esta práctica ha disminuido la incidencia de candidiasis superficial e invasiva en este grupo de pacientes. Fluconazol, posaconazol y equinocandinas han demostrado ser eficaces, así como itraconazol, que parece ser equivalente en la prevención de la candidiasis invasiva a los antifúngicos previos⁷⁹. Las guías IDSA recomiendan la profilaxis en pacientes adultos afectados de neutropenia inducida por la quimioterapia con fluconazol 6 mg/kg/día (AI), posaconazol 200 mg/8 h (AI) o caspofungina a 50 mg/día (BII). Itraconazol oral es una alternativa eficaz a 200 mg/día (AI), pero ofrece pocas ventajas respecto al resto de antifúngicos y además es peor tolerado³⁹. Debido a que

en este grupo de pacientes se debe hacer también profilaxis frente a los hongos filamentosos, estas recomendaciones quedan limitadas al uso de itraconazol, posaconazol y equinocandinas.

Profilaxis en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos

El riesgo de candidiasis invasiva en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es mayor durante el período preimplante del trasplante debido a la neutropenia, a la mucositis y a la presencia de catéteres venosos centrales. En la fase post-implante los factores de riesgo son la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) gastrointestinal y del catéter venoso central. El riesgo es mayor en los TPH alogénicos y es mínimo en los autólogos tras superar el período de neutropenia y mucositis. Fluconazol sería el antifúngico de elección para prevenir la candidiasis invasiva en los pacientes sometidos a TPH alogénico y debe iniciarse durante el período de acondicionamiento (AI); sin embargo, no previene la infección por hongos filamentosos, por lo que su uso es limitado. Itraconazol es eficaz en la prevención de la IFI, incluida la infección por hongos filamentosos, pero su biodisponibilidad es errática y su intolerancia ha limitado su uso. Pocos receptores de TPH requieren profilaxis frente a la candidiasis invasiva tras el período del implante, pero si fuera necesario, sobre todo en aquellos pacientes afectados de EICH, posaconazol sería una opción adecuada. En cualquier caso, la profilaxis antifúngica debe administrarse hasta 100 días después de un trasplante alogénico y durante el tratamiento inmunosupresor en pacientes afectados de enfermedad injerto contra huésped^{80,81}. Las guías IDSA recomiendan profilaxis en los pacientes adultos sometidos a TPH, fluconazol 6 mg/kg/día, posaconazol 200 mg/8 h o micafungina 50 mg/día durante el período de riesgo de neutropenia (AI)³⁹. Debido a que en este grupo de pacientes se debe hacer también profilaxis frente a los hongos filamentosos, estas recomendaciones quedan limitadas al uso de itraconazol, posaconazol y equinocandinas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Grupo de estudio de la IFI de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP):

F. Alvez: Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. Cristina Díaz-Heredia: Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. María Espiau Guarnier: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Concepción Figueras Nadal: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Antoinette Frick: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Juan José García García: Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Miguel Lanaspá:

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Andrea Martín Nalda: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Marisa Navarro Gómez: Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Eva M. Roselló Mayans: Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. José Rumbao Aguirre: Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Pere Soler-Palacín: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Bibliografía

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1455–60.
2. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:685–702.
3. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson 2nd JE, Wenzel RP, et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis*. 1996;22:803–8.
4. Guardia-Camí MT, García-García JJ. Candidiasis. En: Cruz M, editor. *Tratado de pediatría*. 9.ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 594–7.
5. Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol*. 2004;12:317–24.
6. Blankenship JR, Heitman J. Calcineurin is required for *Candida albicans* to survive calcium stress in serum. *Infect Immun*. 2005;73:5767–74.
7. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67:400–28.
8. Hube B. Infection-associated genes of *Candida albicans*. *Future Microbiol*. 2006;1:209–18.
9. Marodi L, Johnston Jr RB. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:693–7.
10. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232–9.
11. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829–35.
12. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S87–91.
13. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units, Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:224–9.
14. Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frasquet J, Gobernado M, et al. Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:30–5.
15. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:135–40.
16. Verna A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, et al. Risk factors for fungal infections in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:220–5.

17. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* manna and anti-mannan antibodies: useful combined test for diagnostic of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1510–6.
18. Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, Kristensen J, Alizadeh H, Hedstrom U. Prospective evaluation of mannan and anit-mannan antibodies for diagnosis of *Candida* infections in patients with neutropenic fever. *J Med Microbiol*. 2009;58:606–15.
19. Garcia-Ruiz JC, Arilla MC, Regúlez P, Quindós G, Álvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patient with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3284–7.
20. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3)- β -D-glucan assay as an aid to the diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41:654–9.
21. Pazos C, Moragues MD, Quindós G, Ponton J, Del Palacio A. Diagnostic potential of (1-3)- β -D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:209–15.
22. Pickering JW, Sant HW, Bowles CAP, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of (1-3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5957–62.
23. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. (1-3)- β -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:878–85.
24. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollernar J, Ljungman P, et al. Prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *BMT*. 2009;43:553–61.
25. Lau A, Halliday C, Chen SC, Playford EG, Stanley K, Sorrell TC. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48:811–6.
26. Wellignhausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol*. 2009;58:1106–11.
27. Khlif M, Mary C, Sellam H, Sellami A, Dumon H, Ayadi A, et al. Evaluation of a nested and real-time PCR assays in the diagnosis of candidemia. *Clin Microbiol Inf*. 2009;15:656–61.
28. Peman J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:23–30.
29. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risk for fluconazole resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1042–51.
30. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al., Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:1360–8.
31. Marodi L, Johnston Jr RB. Invasive candida species disease in infants and children: occurrence risk factors a, Management and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:693–7.
32. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1761–8.
33. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1071–8.
34. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1099–117.
35. Angel Moreno A, Boronat M, Bolaños M, Carrillo A, González S, Pérez Arellano JL. *Candida glabrata* fungemia cured by antibiotic lock-therapy. *J Infect*. 2007;51:e85–87.
36. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:562–8.
37. Mensa J, De la Cámara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:507–21.
38. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1–45.
39. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
40. Castagnola E, Marazzi MG, Tacchella A, Giacchino R. Broviac catheter-related candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:747–8.
41. Buckler BS, Sams RN, Goei VL, Krishnan KR, Bemis MJ, Parker DP, et al. Treatment of central venous catheter fungal infection using liposomal amphotericin-B lock therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:762–4.
42. Lass-Flörl C. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:127–35.
43. Benjamin Jr DK, Ross K, McKinney Jr RE, Benjamin DK. A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106:712–8.
44. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, Taylor T, Mirza SA, Schmidt AB, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance. Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:601–4.
45. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Vos P, Sigounas G. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting. *Cancer*. 2001;92:1349–53.
46. Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87:535–41.
47. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res*. 2005;29:493–501.
48. De Pauw B, Walsh T, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *CID*. 2008;46:1813–21.
49. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37:169–79.
50. Kannagara S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, DeSimone JA. Candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:839–41.

51. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1711–21.
52. Fernández de Miguel S, Salinas Sanz JA, Clemente Pollán J, Sánchez Granados JM, Ruiz Contreras J, Tomás Ramos Amador JT. *Candida albicans* arthritis in an infant. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:395–6.
53. Gursel T, Kaya Z, Kocak U, Erbaş G, Akyurek N, Tali ET. *Candida* vertebra osteomyelitis in a girl with factor X deficiency. *Haemophilia*. 2005;11:629–32.
54. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, Cardin AJ, Razdan B, Pleasure J, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16:249–51.
55. Doğan A, Irmak H, Harman M, Ceylan A, Akpınar F, Tosun N. Tibial osteomyelitis following intraosseous infusion: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2004;38:357–60.
56. Luhmann J, Scott J. Etiology of septic arthritis in children: An update for the 1990s. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15:40–2.
57. Ramos Amador JT, López Laso E, Romero Blanco I, Alba Romero C, Curto de la Mano A, González de Orbe G, et al. Osteoartritis séptica en niños. *An Esp Pediatr*. 1998;49:481–6.
58. Guillén Fiel G, Gonzalez-Granado LI, Mosqueda R, Negreira S, Giangaspro E. Arthritis caused by *Candida* in an immunocompetent infant with a history of systemic candidiasis in the neonatal period. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:383–5.
59. Tissières P, Jaeggi ET, Beghetti M, Gervaix A. Increase of fungal endocarditis in children. *Infection*. 2005;33:267–72.
60. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26:517–36.
61. Almirante B, Miró JM. Infecciones asociadas a las válvulas protésicas cardíacas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:647–64.
62. Aspesberro F, Beghetti M, Oberhänsli I, Friedli B. Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 1999;158:275–80.
63. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:959–63.
64. Robinson JL, Davies HD, Barton M, O'Brien K, Simpson K, Asztalos E, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care —a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:183–5.
65. Benjamín DK, Fisher RG, McKinney RE, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics*. 1999;104:1126–9.
66. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *MMWR*. 2009;58:1–166.
67. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356:2483–95.
68. Samonis G, Skordilis P, Maraki S, Datseris G, Toloudis P, Chatzinikolaou, et al. Oropharyngeal candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1998;27:283–6.
69. Healy CM, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:49–52.
70. Ben-Ari J, Samra Z, Nahum E, Levy I, Ashkenazi S, Schonfeld TM. Oral amphotericin B for the prevention of *Candida* bloodstream infection in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:115–8.
71. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33:1928–35.
72. Viscoli C. Antifungal therapy and pre-emptive therapy. *Drugs*. 2009;69:75–9.
73. Grossi PA. Clinical aspects of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients. *Drugs*. 2009;69:15–20.
74. Van Hal SJ, Marrito DJE, Chen SCA, Nguyen Q, Sorrell TC, Ellis DH, et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian Experience. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:122–7.
75. Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, Superina RA. *Candida* infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:16–24.
76. Liu M, Worley S, Mallory GB, Arrigain S, Robertson J, Schechter MG, et al. Fungal infections in pediatric lung transplant recipients: colonization and invasive disease. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1226–30.
77. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, Ziya Aral Y, Kalkanci A, Albayrak M. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:470–5.
78. Lehrnbecher T, Mousset S, Sörensen J, Böhme A. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses*. 2008;52:107–17.
79. Murali S, Langston A. Advances in antifungal prophylaxis and empiric therapy in patients with hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:480–90.
80. Styczynski J, Gil L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:77–81.
81. Marr KA, Bow E, Chiller T, Maschmeyer G, Ribaud P, Segal B, et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44:483–7.