



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

## Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011

José María Aguado<sup>a,\*</sup>, Isabel Ruiz-Camps<sup>b</sup>, Patricia Muñoz<sup>c</sup>, José Mensa<sup>d</sup>, Benito Almirante<sup>b</sup>, Lourdes Vázquez<sup>e</sup>, Montserrat Rovira<sup>f</sup>, Pilar Martín-Dávila<sup>g</sup>, Asunción Moreno<sup>d</sup>, Francisco Álvarez-Lerma<sup>h</sup>, Cristóbal León<sup>i</sup>, Luis Madero<sup>j</sup>, Jesús Ruiz-Contreras<sup>k</sup>, Jesús Fortún<sup>g</sup> y Manuel Cuenca-Estrella<sup>l</sup>, Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED)

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008)

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008)

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CD06/06/0058), Palma de Mallorca

<sup>d</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Hematología, Hospital Clínic Universitario, Salamanca, España

<sup>f</sup> Servicio de Hematología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

<sup>j</sup> Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital del Niño Jesús, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 13 de enero de 2011

Aceptado el 17 de enero de 2011

On-line el 2 de abril de 2011

*Palabras clave:*

Candidia fúngica invasora

Candida

Candidemia

Candidiasis invasiva

Cryptococcus

### R E S U M E N

Se ha realizado una actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) que fueron elaboradas en 2004 (Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22:32-9) sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y la producida por otras levaduras. En esta actualización de 2010 se incluye una revisión exhaustiva de las novedades terapéuticas de los últimos años, así como los niveles de evidencia para recomendar cada una de ellas. Estas guías han sido elaboradas, siguiendo las normativas de la SEIMC, por un grupo de trabajo formado por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología clínica, medicina intensiva, pediatría y oncohematología. Se proporcionan una serie de recomendaciones generales en cuanto al manejo de la candidiasis invasiva y de infección por otras levaduras, así como pautas concretas de profilaxis y tratamiento, que han sido divididas en cuatro apartados: pacientes oncohematológicos, trasplantados de órgano sólido, pacientes críticos y pacientes pediátricos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update

#### A B S T R A C T

These guidelines are an update of the recommendations of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) that were issued in 2004 (Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004, 22:32-9) on the treatment of Invasive Candidiasis and infections produced by other yeasts. This 2010 update includes a comprehensive review of the new drugs that have appeared in recent years, as well as the levels of evidence for recommending them. These guidelines have been developed following the rules of the

*Keywords:*

Invasive fungal infection

Candida

Candidaemia

Invasive candidiasis

Cryptococcus

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com (J.M. Aguado).

SEIMC by a working group composed of specialists in infectious diseases, clinical microbiology, critical care medicine, paediatrics and oncology-haematology. It provides a series of general recommendations regarding the management of invasive candidiasis and other yeast infections, as well as specific guidelines for prophylaxis and treatment, which have been divided into four sections: oncology-haematology, solid organ transplantation recipients, critical patients, and paediatric patients.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

*Candida* es el principal microorganismo causal de micosis oportunista en el medio intrahospitalario. Los pacientes con mayor riesgo de padecer candidiasis invasiva (CI) son los ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los pacientes neutrópicos con cáncer, los sometidos a procedimientos quirúrgicos, los neonatos prematuros y otros pacientes inmunodeprimidos<sup>1</sup>. En España *C. albicans* es la especie más frecuentemente seguida de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*<sup>2</sup>. La incidencia de candidemia en España se estima que es de 4,3 episodios/10<sup>5</sup> habitantes<sup>2</sup> y 33-55% de los episodios ocurren en las UCI<sup>3</sup>, aunque esta proporción podría haberse reducido en los últimos años.

En el año 2004, el Grupo de Estudio de Micología Médica de la Sociedad Española de Infecciones y Microbiología Clínica (GEMICOMED-SEIMC) participó en la elaboración de unas recomendaciones sobre el tratamiento de la infección fúngica invasora (IFI) y concretamente de la CI y de las infecciones producidas por otras levaduras (Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:32-9). Desde entonces, se han producido diferentes avances que han cambiado las pautas terapéuticas de estas infecciones.

En esta nueva versión se actualizan las recomendaciones sobre el tratamiento de la CI y de infecciones producidas por otras levaduras. Estas recomendaciones han sido realizadas por un grupo de expertos en diferentes campos (enfermedades infecciosas, oncohematología, microbiología clínica, medicina intensiva y pediatría) siguiendo las normativas de elaboración de los Documentos de Consenso SEIMC (<http://www.seimc.org>) y se han dividido en cuatro apartados: infección en oncohematología, infecciones en el paciente trasplantado de órgano sólido, infecciones en pacientes críticos e infecciones en pediatría. En cada uno de estos apartados se hace una actualización del tema, se dan una serie de recomendaciones y se incluye una tabla con estas recomendaciones y su grado de evidencia científica, según la calidad de los estudios publicados (ver Anexo 1). El contenido y las conclusiones del documento han sido consensuadas por los autores y los coordinadores.

## Infecciones por *Candida* y otras levaduras en pacientes oncohematológicos. Estado actual del tema

La incidencia de CI ha disminuido considerablemente en el paciente oncohematológico debido al uso de fluconazol en profilaxis<sup>4</sup>. Así, por ejemplo, la incidencia en nuestro medio de infección por *Candida* spp. en el paciente sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos es solo del 3,4%<sup>5</sup>. Aunque *C. albicans* continúa siendo la especie aislada más frecuentemente, el uso de fluconazol ha favorecido el incremento en el porcentaje de infecciones producidas por especies de *Candida* no-*albicans* más resistentes al fluconazol, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*.

Los factores de riesgo de CI en los oncohematológicos dependen, por un lado, de factores relacionados con el huésped (mucositis, colonización previa por *Candida*); por otro, de factores relacionados con la enfermedad y con el tratamiento (neutropenia, catéter venoso central –CVC–, nutrición parenteral, cirugía abdominal), y en tercer lugar de factores relacionados con las complicaciones debidas a la inmunosupresión (enfermedad de injerto contra huésped, uso de esteroides, infección por CMV, etc.)<sup>6</sup>.

Aunque los pacientes oncohematológicos pueden presentar infección diseminada por otras levaduras como *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, etc., en la inmensa mayoría de casos la infección se produce por *Candida* spp.

### Tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente oncohematológico

Sorprendentemente, no existe ningún estudio aleatorizado de tratamiento de la CI en paciente oncohematológico. Los resultados existentes provienen de estudios observacionales o de subanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados en los cuales se incluyó algún paciente neutropénico<sup>7-9</sup>.

Entre los azoles, el fluconazol ha demostrado tener una gran eficacia en el tratamiento de la candidiasis en paciente neutropénico, aunque la mayoría de los estudios no estaban diseñados específicamente para estos pacientes<sup>10-12</sup>. El fluconazol es igual de eficaz y mejor tolerado que la anfotericina B desoxicolato, que fue el tratamiento estándar de la CI en estos pacientes durante mucho tiempo. En cuanto al resto de los azoles, el voriconazol presentó igual efectividad (41%) y mejor tolerancia que anfotericina B desoxicolato en pacientes no neutropénicos<sup>13</sup>. No existen datos concluyentes respecto a itraconazol ni a posaconazol como tratamiento primario de la CI.

Con respecto a las candidiasis, caspofungina es tan eficaz como anfotericina B desoxicolato en paciente con CI, con una tasa de respuestas favorables del 73,4% vs. 61,7%, respectivamente. Si analizamos únicamente a los pacientes neutropénicos la tasa de respuesta se reduce (50 vs. 40%)<sup>14</sup>. En los pacientes tratados empíricamente por neutropenia febril que desarrollan candidemia durante el tratamiento, esta se erradicó en el 67% de los pacientes tratados con caspofungina frente a un 50% en los tratados con anfotericina B liposomal<sup>15</sup>. Micafungina, por su parte, ha demostrado ser igual de eficaz y mejor tolerada que anfotericina B liposomal en pacientes con CI (68 vs. 61%)<sup>16</sup>. Otro estudio demostró resultados similares en niños<sup>17</sup>. La respuesta de pacientes neutropénicos con CI fue similar con micafungina que con caspofungina (69 vs. 64%)<sup>18</sup>. Anidulafungina ha demostrado ser superior que fluconazol en pacientes con CI, especialmente en su capacidad de aclaramiento de *Candida* de la sangre, pero solo un 5% de los pacientes estudiados eran neutropénicos<sup>19</sup>.

No hay ningún estudio definitivo que evalúe específicamente la actividad de las anfotericinas lipídicas en CI en pacientes neutropénicos. De un análisis de 6 estudios abiertos que compararon diferentes anfotericinas lipídicas con anfotericina convencional se concluye que la respuesta para anfotericina B complejo lipídico es del 75% y para anfotericina B liposomal del 80%, siendo esta última también eficaz en rescate<sup>20</sup>. Ambas son menos nefrotóxicas que la anfotericina B convencional. En aquellos pacientes que desarrollan candidemia durante el tratamiento empírico de una neutropenia febril se consigue el aclaramiento de la misma en un 73% de los tratados con anfotericina B convencional frente a un 82% de los tratados con anfotericina B liposomal<sup>21</sup>.

Un factor primordial en la evolución de la candidemia es la recuperación de la neutropenia; la persistencia de la misma condiciona con mayor frecuencia fallo terapéutico<sup>6</sup>. La duración del tratamiento recomendada es extrapolada del paciente sin

neutropenia: 14 días después del primer cultivo negativo, siempre que exista resolución de la clínica y si existe recuperación de la neutropenia. Si hay afectación específica de un órgano, el tratamiento se prolongará durante un mínimo de 4 semanas, como se explica en otro apartado de estas guías<sup>8,9</sup>.

En general, en una candidemia debe ser retirado el CVC si se sospecha que es la causa de dicha candidemia<sup>22</sup>. En el paciente neutropénico la causa es sobre todo, ya que es posible que el origen de la candidemia sea el paso de la levadura a través de la mucosa gástrica o intestinal<sup>23</sup>. Se retirará el catéter si este no es imprescindible, si el paciente persiste candidémico o presenta signos de shock, si existen signos de celulitis o afectación de la puerta de entrada del CVC, si la especie causante es una *C. parapsilosis*, o si existe una prueba que orienta a que el origen está en el CVC (hemocultivos cuantitativos)<sup>8,9,23</sup>.

Las pautas de tratamiento de la CI en otras localizaciones se basan en las recomendaciones efectuadas para pacientes no neutropénicos (ver más abajo). En el caso particular de la *candidiasis crónica diseminada* el éxito depende más del uso prolongado de un antifúngico activo frente a la especie de *Candida* causante del cuadro que del propio fármaco. La mayor experiencia existente procede de estudios observacionales con anfotericina B convencional, con tasas de respuesta entre el 50 y 65%<sup>24</sup>, y con fluconazol que las presenta cercanas al 80%<sup>25</sup>. Las anfotericinas lipídicas alcanzan una mayor concentración en hígado y bazo y han demostrado ser eficaces, incluso cuando falla la anfotericina convencional<sup>26</sup>. Caspofungina se considera una alternativa, especialmente si no se conoce la especie de *Candida* implicada<sup>27</sup>. La experiencia con voriconazol y posaconazol, aunque menor, ha resultado también favorable<sup>8,9</sup>. Se aconseja prolongar el tratamiento hasta que las lesiones desaparezcan o se calcifiquen. En este momento, la candidiasis crónica respuesta al tratamiento de una CI. En este sentido, la adición al tratamiento antifúngico de corticoides ha supuesto una mejora en el pronóstico de esta entidad<sup>28</sup>.

### Recomendaciones en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes oncohematológicos (tabla 1)

1. En pacientes neutropénicos hemodinámicamente inestables o con antecedentes de administración previa de azoles como profilaxis, en los que existe posibilidad de presentar una candidiasis resistente a fluconazol, ante el hallazgo de una levadura en sangre debe iniciarse tratamiento empírico con una candina: caspofungina (70 mg de carga y 50 mg/d después) (A-II), micafungina (100 mg/d) (A-II) o anidulafungina (200 mg de carga y después 100 mg/d) (A-II). La anfotericina B liposomal (3 mg/kg/d) constituye una alternativa en esta situación (A-II).
2. En pacientes clínicamente estables, sin exposición previa a azoles, fluconazol (800 mg/d [12 mg/kg/d] y después 400 mg/d [6 mg/kg/d]) es una alternativa razonable (A-II). En situaciones en las que además se desee hacer una cobertura frente a hongos filamentosos puede iniciarse tratamiento con voriconazol (6 mg/kg/12 h dos dosis y seguir con 3 mg/kg/12 h) (A-II).
3. Una vez identificada la especie de *Candida*, en infecciones producidas por *C. glabrata* se prefiere una candina (B-III) o anfotericina B liposomal (3 mg/kg), (B-III). Si el paciente recibía fluconazol o voriconazol y ha presentado buena respuesta clínica y los cultivos de seguimiento son negativos, parece razonable continuar con la misma pauta (C-III).
4. Si se aísla *C. parapsilosis*, fluconazol es el tratamiento de elección (B-III) y anfotericina B liposomal su alternativa (B-III). Para infecciones producidas por *C. krusei*, se recomienda una candina, anfotericina B liposomal o voriconazol (B-III).

5. En pacientes en tratamiento con una candina o anfotericina B lipídica, si la especie aislada es sensible a fluconazol y el paciente está clínicamente estable, se debería sustituir el tratamiento antifúngico por fluconazol (C-III).
6. El tratamiento recomendado para una candidemia no complicada es de un mínimo de 14 días tras el primer hemocultivo negativo, si existe resolución de la clínica y recuperación de la neutropenia (A-III).
7. En toda candidemia en un paciente neutropénico debería considerarse la retirada del CVC (B-III).
8. En el tratamiento antifúngico empírico durante la neutropenia febril, cuando se sospeche una candidemia, se recomienda usar anfotericina B liposomal (3 mg/kg/d) (A-I) o caspofungina (70 mg de carga y 50 mg/d) (A-I) o voriconazol (6 mg/kg/12 h dos dosis y seguir con 3 mg/kg/12 h) (B-I). Como alternativas se consideraran fluconazol (dosis de carga de 800 mg/d [12 mg/kg/d] y después 400 mg/d [6 mg/kg/d]), itraconazol (200 mg [3 mg/kg/12 h]) (B-I) o micafungina (100 mg/d) (B-I).
9. En la candidiasis crónica diseminada, se recomienda fluconazol a dosis de 400 mg (6 mg/kg/d) en pacientes clínicamente estables (A-III). En pacientes inestables o con enfermedad refractaria, se aconseja anfotericina B liposomal (3 mg/kg/d) o anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,5–0,7 mg/kg/d (A-III). Una estrategia sería iniciar el tratamiento endovenoso con una candina o anfotericina durante 1–2 semanas y pasar a fluconazol oral a dosis de 400 mg/d (B-III). El tratamiento se mantendrá hasta la calcificación o resolución de las lesiones (A-III). Los pacientes con candidiasis crónica diseminada que requieran quimioterapia o un trasplante de progenitores hematopoyéticos continuarán con profilaxis antifúngica durante el periodo de riesgo para prevenir la recidiva («profilaxis secundaria») (A-III).

### Infecciones por *Candida* y otras levaduras en trasplante de órgano sólido. Estado actual del tema

Los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido (TOS) tienen un riesgo importante de sufrir IFI. *Candida* spp. es el responsable de la mayor parte de estos casos<sup>29</sup>. En los últimos años la incidencia de CI en el TOS se ha reducido al 2% aproximadamente, una cifra inferior a la referida en las últimas décadas, donde oscilaba entre 4 y 6%. La incidencia de CI varía según el órgano trasplantado y es especialmente elevada en el trasplante hepático, el pancreático y el intestinal. En estos pacientes la supervivencia global a los 12 meses después de haber sufrido una CI es solo del 66%<sup>30</sup>.

En cuanto a la criptococosis, su incidencia en el TOS varía entre el 0,3 y el 5,3%. Esta incidencia parece haber aumentado recientemente, y en alguna serie<sup>30</sup> la criptococosis representa el 8% de todas las IFI del paciente con TOS, en tercer lugar en frecuencia después de la CI y de la aspergilosis invasiva. La incidencia mayor es en el trasplante renal y cardíaco. De forma global, la supervivencia a los 12 meses del diagnóstico de criptococosis es del 73%<sup>30</sup>. Se ha comunicado una evolución más favorable en pacientes que reciben como inmunosupresores inhibidores de la calcineurina, ya que parece existir sinergia entre estos fármacos y los antifúngicos<sup>31–33</sup>.

#### Tratamiento de la candidiasis invasiva en el trasplante de órgano sólido (tablas 2A y 2B)

El tratamiento de la infección por *Candida* spp. en pacientes con TOS difiere del recomendado en las guías terapéuticas vigentes para otros pacientes<sup>34</sup>. Dado que no existen estudios aleatorizados en pacientes con TOS, se extrapolan los resultados obtenidos en estudios heterogéneos en los que se incluyen también pacientes con TOS.

**Tabla 1**  
Recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente oncohematológico

Forma	Elección	Alternativa	Comentarios <sup>a</sup>
Candidemia en neutropénicos	- CAS (70 mg de carga y 50 mg/d) (A-II) o - MIC (100 mg/d) (A-II) o - AND (200 mg de carga y después 100 mg/d) (A-II) o - AmB-L (3 mg/kg/d) (A-II)	- FLU (A-II) (800 mg y pasar a 400 mg/d - VOR (A-II) (6 mg/kg/12 h durante un día y pasar a 3 mg/kg/12 h) <sup>b</sup>	-Candina si azoles previos o enfermedad severa -Fluconazol si no se ha utilizado un azol previamente - Retirada CVC controvertida - Pasar de candina a fluconazol si es posible - Tratar 14 días después cultivo negativo y resolución síntomas - Realizar fondo de ojo
Tratamiento empírico en neutropénicos	- AmB-L (3 mg/kg/d) (A-I) - CAS (70 mg y después 50 mg) (A-I) - VOR (6 mg/kg/12 h durante un día y pasar a 3 mg/kg/12 h) (B-I)	- FLU (800 mg y pasar a 400 mg/d) (B-I) - ITRA 200 mg (3 mg/kg) (B-I) <sup>b</sup> - MIC (100 mg/d) (B-I)	- Si azoles previos o pacientes inestables mejor candina - Duración no determinada
Candidiasis crónica diseminada	- FLU 400 mg/den pacientes estables (A-III) - AmB-L (3 mg/kg/d) (A-III) o - AmB 0.5-0.7 mg/kg/d si inestable y pasar después a FLU (A-III)	- Candina y pasar después a FLU (B-III)	- Paso a tratamiento oral tras 1-2 semanas de endovenoso - Duración del tratamiento no resuelta, mantenerlo si quimioterapia o TPH

AmB: anfotericina B desoxicolato; AmB-L: anfotericina B liposomal; AND: anidulafungina; CAS: caspofungina; CVC: catéter venoso central; FLU: fluconazol; ITR: itraconazol; MIC: micafungina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VOR: voriconazol.

<sup>a</sup> Una vez identificada la especie de *Candida*, en infecciones producidas por *C. glabrata* se prefiere una candina (BIII) o AmB-L (3 mg/kg) (B-III). Si se aísla una *C. parapsilosis*, FLU es el tratamiento de elección (BIII) o AmB-L como alternativa (BIII). Para infecciones producidas por *C. krusei*, se recomienda una candina, AmB-L o VOR (B-III).

<sup>b</sup> Elevado riesgo de interacción con los fármacos inmunosupresores. Determinar niveles plasmáticos de azoles e inmunosupresores.

**Tabla 2A**  
Recomendaciones de tratamiento antifúngico frente a *Candida* spp. en trasplantados de órgano sólido

Tratamiento empírico de candidemia y/o candidiasis invasora	Situación	Tipo de estrategia <sup>a</sup>	Alternativa
Paciente no neutropénico <sup>b</sup>	- Ausencia de clínica grave y sin ingesta previa de azoles	- Fluconazol 12 mg/kg 1. <sup>a</sup> dosis, seguido de 6 mg/kg/día, 2 semanas (A-III). - Comprobar hemocultivos negativos y ausencia de fiebre y clínica	Debería buscarse una alternativa al fluconazol (candinas) si existe riesgo de hepatotoxicidad o transaminasas altas, especialmente en el trasplante hepático
Paciente no neutropénico <sup>b</sup>	- Con clínica grave o administración previa de azoles. - Riesgo de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i>	- Caspofungina 70 mg 1. <sup>a</sup> dosis y seguir con 50 mg/día (A-II) ó - Micafungina 100 mg/d (A-II) ó - Anidulafungina 200 mg 1. <sup>a</sup> dosis y seguir con 100 mg/d (A-II)	- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d (B-III) - Voriconazol <sup>c</sup> 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III)
Paciente neutropénico		- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d (A-II)	- Caspofungina 70 mg 1. <sup>a</sup> dosis y seguir con 50 mg/día (A-III) ó - Micafungina 100 mg/d (A-III) ó - Anidulafungina 200 mg 1. <sup>a</sup> dosis y seguir con 100 mg/d (A-III) - Voriconazol <sup>c</sup> 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III)

<sup>a</sup> Niveles de evidencia en series generales que incluyen pacientes trasplantados.

<sup>b</sup> Retirar el catéter que ocasionó la candidemia<sup>59,60</sup>.

<sup>c</sup> Elevado riesgo de interacción con los fármacos anticalcineurínicos. Determinar niveles plasmáticos de voriconazol e inmunosupresores.

Existen algunas limitaciones específicas para el uso de ciertos antifúngicos en pacientes con TOS. La anfotericina B desoxicolato no debería utilizarse en el TOS por su nefrotoxicidad, en especial en los pacientes que toman anticalcineurínicos como trata-

miento inmunosupresor<sup>34</sup>. Todos los azoles presentan interacción con los fármacos anticalcineurínicos debido a que su metabolismo depende del citocromo P450, por lo que es muy importante determinar los niveles plasmáticos tanto de los azoles como de los

**Tabla 2B**  
Recomendaciones de tratamiento antifúngico frente a *Candida parapsilosis* y *C. glabrata* en trasplantados de órgano sólido

Tratamiento según especie de <i>Candida</i> aislada <sup>a</sup>	Tipo de estrategia	Alternativa	Comentario
<i>Candida parapsilosis</i>	- Candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (B-III), o - Fluconazol 12 mg/kg/día primera dosis, seguido de 6 mg/kg/día <sup>b,c</sup> (B-III)	- Anfotericina B complejo lipídico o liposomal	- Si es sensible, cambiar a fluconazol <sup>b</sup>
<i>Candida glabrata</i>	- Candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (B-III)	- Anfotericina B complejo lipídico o liposomal	- Si es sensible, cambiar a fluconazol <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Una vez aislada la especie de *Candida*, realizar antifungograma.

<sup>b</sup> Existe riesgo de interacción del fluconazol con los fármacos inmunosupresores.

<sup>c</sup> Elevado riesgo de interacción con los fármacos anticalcineurínicos. Determinar niveles plasmáticos de azoles e inmunosupresores.



inmunosupresores. Las candidinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) en general tienen pocos efectos secundarios y menos interacciones en pacientes con TOS que el resto de los antifúngicos referidos.

#### *Profilaxis de la candidiasis invasiva en el trasplante de órgano sólido (tabla 3)*

Puede resultar controvertido recomendar una determinada pauta de profilaxis antifúngica frente a *Candida* en los pacientes con TOS, fundamentalmente porque existen pocos estudios aleatorizados y porque la instauración universal de azoles puede seleccionar cepas de *Candida* con menor sensibilidad a estos antifúngicos<sup>35</sup>. En general se cree que no debe utilizarse profilaxis de la infección por *Candida* en el trasplante renal ni en el cardíaco. Por el contrario, es recomendable que los pacientes con trasplante pancreático, pulmonar e intestinal reciban profilaxis antifúngica al menos durante los primeros 7 a 14 días postrasplante. Las cosas están menos claras en el trasplante hepático. La profilaxis universal con fluconazol en estos pacientes reduce significativamente la colonización, la infección fúngica superficial e invasiva y la mortalidad atribuible a infección fúngica, pero no modifica la mortalidad global, ni el uso de antifúngicos empíricos<sup>36</sup>. La mayoría de los grupos de trasplante españoles han abonado el uso de profilaxis antifúngica universal en el trasplante hepático. Una estrategia que se está llevando a cabo en la mayoría de los centros trasplantadores es la de administrar profilaxis selectiva solo a los receptores de trasplante hepático con factores de riesgo de padecer IFI<sup>36,37</sup>. Para la profilaxis selectiva se ha utilizado sobre todo anfotericinas lipídicas, pero suponen un elevado riesgo de nefrotoxicidad para el paciente trasplantado. Recientemente se ha publicado en el seno de GESITRA un trabajo que demuestra la eficacia en la profilaxis de caspofungina en el trasplante hepático en pacientes con riesgo elevado de IFI (B-II)<sup>38</sup>. En la actualidad se está realizando otro estudio multicéntrico de profilaxis con micafungina en pacientes trasplantados hepáticos con riesgo de padecer IFI y dentro de la REIPI se va a llevar a cabo un nuevo estudio prospectivo en el que se comparará la eficacia de anidulafungina vs. anfotericina B liposomal en pacientes trasplantados hepáticos de alto riesgo.

#### *Tratamiento de la criptococosis en el trasplante de órgano sólido (tabla 4)*

El tratamiento de la infección criptocócica varía según la localización de la misma. En la *meningitis criptocócica* el fármaco fundamental es la anfotericina B y varios estudios han demostrado mejores resultados con formulaciones de anfotericina B en esta situación<sup>39,40</sup>. La utilización de formulaciones lipídicas se ha relacionado con menores tasas de mortalidad<sup>41,42</sup>.

En diferentes estudios se ha demostrado que la combinación de flucitosina con anfotericina B convencional en el tratamiento de inducción de la meningitis criptocócica se asocia a mejores tasas de respuesta que la anfotericina B sola, con mayor velocidad de esterilización de cultivos en la fase precoz y mejor respuesta clínica<sup>43-46</sup>. Aunque no está aun aclarado que este efecto beneficioso de la combinación se produzca también con formulaciones lipídicas de anfotericina B<sup>47</sup>, se recomienda su uso combinado en pacientes con TOS siempre que sea posible<sup>34</sup>. La combinación de flucitosina con fluconazol también ha tenido resultados favorables, aunque inferiores a la combinación con anfotericina B<sup>48,49</sup>.

Se recomienda monitorizar siempre la presión intracraneal en estos pacientes, ya que su elevación se asocia a un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad. La presión elevada al inicio del tratamiento debe tratarse de forma agresiva mediante descompresión con punciones lumbares repetidas, con catéter de drenaje lumbar transitorio o mediante ventriculostomía<sup>50-52</sup>.

El tratamiento de consolidación suele realizarse con fluconazol<sup>34,53</sup>. Otros azoles como voriconazol o posaconazol se han empleado en casos refractarios con buena respuesta, pero no hay estudios que demuestren su superioridad frente a fluconazol<sup>54,55</sup>.

No existen recomendaciones terapéuticas específicas para el tratamiento de la *criptococosis pulmonar* en el paciente sometido a TOS y el tratamiento de estos pacientes se recomienda que se haga de forma similar a lo que se hace en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>34</sup>. Se sabe que en los casos más graves la mortalidad es menor si el paciente recibe tratamiento con formulaciones lipídicas de anfotericina B que si recibe anfotericina B convencional<sup>56</sup>.

El manejo de la *infección diseminada* es el mismo que el recomendado para la infección del sistema nervioso central (SNC). Si se decide no administrar flucitosina a estos pacientes en la fase de inducción, se recomienda prolongar el tratamiento de inducción 4-6 semanas. El uso de anfotericina B convencional está desaconsejado, ya que existe un elevado riesgo de nefrotoxicidad en estos pacientes.

Un aspecto importante a considerar en el paciente con TOS es la posibilidad de que se desarrolle un *síndrome de reconstitución inmune* tras iniciar el tratamiento, como ocurre en los pacientes con infección por VIH<sup>57</sup>. El desarrollo de síndrome de reconstitución inmune durante el tratamiento de una criptococosis en trasplantados renales parece favorecer la aparición de disfunción crónica del injerto<sup>58</sup>. Las recomendaciones para su manejo se muestran en la *tabla 5*.

Finalmente se debe recordar que la mayoría de las recaídas ocurridas durante el tratamiento de una criptococosis son debidas a que el tratamiento primario fue inadecuado (dosis y/o duración) o a que un fallo de cumplimiento de la dosis en la fase de consolidación o tratamiento. En la *tabla 5* figuran las estrategias de manejo que se recomiendan en estas circunstancias.

#### **Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de la candidiasis invasiva en el paciente que ha recibido un TOS (tablas 2 y 3)**

1. En pacientes con CI sin neutropenia, sin signos de gravedad clínica, en ausencia de daño hepático significativo y sin antecedentes de uso previo de azoles se recomienda el uso de fluconazol (12 mg/kg la 1.<sup>a</sup> dosis, seguido de 6 mg/kg/día) (A-III).
2. En pacientes sin neutropenia, que han recibido profilaxis previa con azoles con enfermedad moderada o grave y con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*, o si existe daño hepático significativo, administrar preferiblemente una candidina (caspofungina 70 mg la 1.<sup>a</sup> dosis seguido de 50 mg/día [A-II], micafungina 100 mg/día [A-II], o anidulafungina 200 mg la 1.<sup>a</sup> dosis seguido de 100 mg/día [A-II]). En caso de no poder administrar dichos fármacos, se recomienda anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) (B-III) o voriconazol (dosis de 6 mg/kg, 2 dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 horas) (B-III). El uso de azoles es problemático en estos pacientes (el riesgo de hepatotoxicidad y por la interacción con los fármacos anticancerígenos). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de voriconazol y de inmunosupresores.
3. En pacientes neutropénicos, administrar anfotericina B liposomal (A-II). Alternativamente una candidina (caspofungina 70 mg 1.<sup>a</sup> dosis y/o micafungina 50 mg/día [A-III], micafungina 100 mg/d [A-III] o anidulafungina 200 mg 1.<sup>a</sup> dosis y seguir con 100 mg/d [A-III]) o voriconazol (dosis de 6 mg/kg, 2 dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 horas) (B-III). El uso de azoles es problemático en estos pacientes por el riesgo de interacción con los fármacos

**Tabla 3**  
Resumen de la profilaxis antifúngica en pacientes con trasplante de órgano sólido

Situación	Tipo de estrategia	Alternativa	Duración	Comentarios
Trasplante hepático	Profilaxis selectiva a pacientes con factores de riesgo <sup>a</sup> con caspofungina, micafungina o anidulafungina (B-II) o anfotericina liposomal (1-2 mg/kg/día) (B-II)	Fluconazol 200-400 mg (3 a 6 mg/kg/día) <sup>b</sup>	La duración de la profilaxis oscila entre 3 a 4 semanas	Si no se analizan factores de riesgo de IFI, se recomienda profilaxis universal con fluconazol oral (3-4 semanas) <sup>b</sup>
Trasplante pancreático	Fluconazol 3 a 6 mg/kg/día (B-II)	Anfotericina liposomal 1 a 2 mg/kg/día (B-II)	7 a 14 días	Se debe prolongar en casos de rechazo persistente o pobre función del injerto, no normalización de la anastomosis, comorbilidad médica, laparotomías repetidas e infección concomitante (bacteriana o por citomegalovirus)
Trasplante intestinal	Fluconazol 3 a 6 mg/kg/día (B-II)	Anfotericina liposomal 1 a 2 mg/kg/día (B-II)	4 semanas	Prolongar hasta curación de anastomosis y ausencia de rechazo Prolongar si disfunción del injerto, rechazo o sospecha de fistula

<sup>a</sup> Se considera paciente de riesgo aquel que tiene 1 criterio mayor o 2 menores: *Criterios mayores*: a) diálisis; b) retrasplante; c) hepatitis fulminante. *Criterios menores*: a) aclaramiento de creatinina <50 ml/min; b) transfusión intraoperatoria de >40 unidades de mayor derivado; c) coledocoyeyunostomía en Y de Roux; d) cultivos de vigilancia peritrasplante positivos para *Candida* spp. (esputo, faringe, recto, drenajes, orina...); e) reintervención.

<sup>b</sup> Las últimas guías de la IDSA<sup>9</sup> recomiendan fluconazol a dosis de (3-6 mg/kg/d) durante 7-14 días en trasplante hepático de alto riesgo (A-I). Se debe recordar que esta profilaxis no protege del desarrollo de aspergilosis invasora.

anticalcineúricos. Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de fluconazol y de inmunosupresores.

- Una vez aislada la especie de *Candida*, es importante la realización de un antifungograma. En caso de aislarse *C. parapsilosis*, se recomienda una candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (B-III) o fluconazol (B-III), y como alternativa anfotericina B en formulación lipídica. En caso de aislarse *C. glabrata* es preferible administrar una candina (B-III). En cualquier caso, si la especie de *Candida* aislada es sensible a fluconazol se recomienda sustituir el tratamiento antifúngico previo por este fármaco.
- La duración del tratamiento para candidemia sin complicaciones metastásicas es de 2 semanas tras la comprobación de que los hemocultivos se han negativizado y han desaparecido los datos clínicos atribuibles a la candidemia (A-III).
- Se aconseja la retirada del CVC en pacientes no neutropénicos con candidemia (A-II) aunque el aislamiento de *Candida* spp. en la punta de un catéter de aislamiento sin fungemia no obliga necesariamente al uso de antifúngicos.
- Los pacientes con trasplante pulmonar, pancreático e intestinal, deben recibir profilaxis antifúngica universal con fluconazol (B-

II). La mayoría de los expertos no recomienda, en general, el uso de profilaxis en el trasplante cardiaco ni renal. En los trasplantes hepáticos de alto riesgo se recomienda el uso de caspofungina (B-II) durante al menos 3 semanas. Como alternativa se podría usar anfotericina B liposomal a dosis de 1-2 mg/kg/día (B-II), micafungina (C-III) o anidulafungina (C-III). Si no se analizan factores de riesgo de IFI, se recomienda profilaxis universal con fluconazol oral (3-4 semanas) (evidencia A-I, solo para *Candida*).

#### Recomendaciones para el tratamiento de la criptococosis en el paciente con TOS (tabla 4)

- En el tratamiento de la criptococosis con afectación del SNC, diseminada o pulmonar grave en el paciente con TOS se recomienda el empleo de formulaciones lipídicas de anfotericina B: anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) o anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día) (B-II) asociadas, si es posible, a flucitosina (100 mg/kg/día) (B-III). La anfotericina B convencional no debe recomendarse como primera elección en pacientes trasplanta-

**Tabla 4**  
Resumen de recomendaciones de tratamiento de la criptococosis en el trasplante de órgano sólido

Tipo de infección	Fármacos	Duración	Evidencia
Infecciones de SNC, o bien	AmB-L (3-4 mg/kg/día) o ABDC (5 mg/kg/d) <b>Más</b> Flucitosina (100 mg/kg/día) dividido en 4 tomas <sup>b</sup>	≥ 2 semanas <sup>a</sup> (inducción)	B-II B-II
Infección moderadamente grave o grave sin afectación de SNC o infección diseminada (afectación > 1 localización no contigua) sin afectación de SNC	<b>Seguido de</b> Fluconazol 400-800 mg/día	8 semanas (consolidación)	B-II
Enfermedad grave pulmonar, en ausencia de cualquier evidencia clínica de infección extrapulmonar o criptococosis diseminada	<b>Seguido de</b> Fluconazol 200- 400 mg/día	6-12 meses (mantenimiento)	B-III
Infección leve-moderada sin afectación de SNC	Fluconazol 400 mg al día	6-12 meses	

ABDC: AmB complejo lipídico; AmB-L: anfotericina B liposomal; SNC: sistema nervioso central.

<sup>a</sup> Si en la fase de inducción no se combina con flucitosina, se recomienda prolongar el tratamiento de inducción a 4- 6 semanas (B-II). La anfotericina B convencional (0,7 mg/kg/día) es una alternativa de tratamiento en la fase de inducción, aunque con mayor nefrotoxicidad (D-III).

<sup>b</sup> Es necesario monitorizar los niveles de flucitosina a las 2 h de su administración, para tener niveles de 30-80 µg/ml. También se debe monitorizar de forma periódica el recuento leucocitario.

**Tabla 5**  
Recomendaciones para el manejo de las complicaciones de la criptococosis

Estrategias	Comentarios	Evidencia
<b>PERSISTENCIA</b>	Cultivos positivos tras 4 semanas de tratamiento	
Prolongar inducción	Reinstaurar fase de inducción de tratamiento primario durante un tiempo más prolongado (4-10 semanas)	B-III
Usar dosis altas de anfotericina B	Aumentar la dosis de anfotericina B convencional si era < 0,7 mg/kg a 1 mg/kg/día iv; o de anfotericina B liposomal si era < 3 mg/kg/día a 6 mg/kg/día, Considerar el tratamiento de combinación	B-III
Usar combinación con flucitosina	Si es intolerante a polienos, usar dosis altas de fluconazol (800 mg/día) combinado con flucitosina (100 mg/kg/día, dividido en 4 dosis)	B-III
Usar dosis altas de fluconazol		
Combinar anfotericina B + fluconazol	Si es intolerante a flucitosina, combinar anfotericina B convencional (0,7 mg/kg/d) con fluconazol (800 mg/12 mg/kg/día)	B-III
Monitorizar CMI	Monitorizar cambios en la CMI de la cepa aislada en la persistencia o recaída respecto a la basal. El aumento de tres o más diluciones debe hacer sospechar resistencia. Una CMI fluconazol $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ o CMI flucitosina $\geq 32$ deben ser consideradas resistentes y deben usarse fármacos alternativos	B-III
Inmunoterapia	Usar interferón-gamma recombinante a dosis de $100 \mu\text{g/m}^2$ para adultos > 50 kg 3 veces a la semana, durante 10 semanas y con tratamiento antifúngico concomitante	B-III
Poco eficaz- no recomendado	Usar anfotericina B intratecal	
	Aumentar las dosis de azoles si es resistente	
<b>RECAÍDA</b>	<i>Microbiológico:</i> positividad de azoles, tras haber conseguido esterilización	
	<i>Clinico:</i> recrudescencia de signos y síntomas después de haber obtenido mejoría o normalización	
Reiniciar inducción	Reinstaurar fase de inducción de tratamiento primario durante un tiempo más prolongado (4-10 semanas)	B-III
Monitorizar CMI	Monitorizar cambios en la CMI de la cepa aislada en la recaída respecto a la basal. Aumento $\geq 3$ o más diluciones deben hacer sospechar resistencia. CMI fluconazol $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ o CMI flucitosina $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ deben ser considerados resistentes y deben usarse fármacos alternativos	B-III
Fase de consolidación de rescate	Fluconazol 800-1200 mg/día x 10 sem	
Tras estudio de sensibilidad <i>in vitro</i>	Voriconazol 200-400 mg/día x 10 sem Posaconazol 200 mg/8 horas x 10 sem	B-III
<b>PRESIÓN INTRACRANEAL ELEVADA</b>	<i>Presión de apertura LCR <math>\geq 25 \text{ cm H}_2\text{O}</math></i>	
Medición de presión LCR al diagnóstico	Al diagnóstico se recomienda tener PL de control, aunque si hay signos o síntomas focales debe ser retrasada mediante punciones lumbares	B-II
Fase de inducción	Drenaje mediante punciones lumbares repetidas para conseguir reducir al 50% la presión de apertura si es muy alta; o conseguir presión normal $\leq 20 \text{ cm}$	B-II
Persistencia de presión elevada	$\geq 2$ días; lumbares diarios hasta conseguir estabilización de presión LCR y síntomas durante $\geq 2$ días; si persiste considerar drenaje ventriculostomía	B-III
Elevación prolongada de presión LCR	Si está recibiendo tratamiento apropiado y fracasan medidas más conservadoras- colocación de derivación ventriculoperitoneal	B-III
Otras medidas no eficaces	La utilización de manitol, acetazolamida o corticoides para disminuir la PIC	
<b>SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE</b>	<i>Agravamiento de los síntomas, por respuesta inflamatoria exagerada, una vez iniciado el tratamiento</i>	
NO modificar tratamiento antifúngico	No es necesario modificar el tratamiento antifúngico	B-III
No tratar SRI en síntomas menores	En las manifestaciones menores del SRI no es necesario un tratamiento específico, ya que suelen resolverse en días o semanas	B-III
Complicaciones mayores	En casos de complicaciones graves asociadas con el SRI, como el incremento de la presión intracraneal, se pueden usar corticoides (0,5-1 mg/kg/día), con descenso progresivo. Usar de forma simultánea tratamiento antifúngico	B-III
Otras medidas no eficaces	Antiinflamatorios no esteroideos o talidomida	C-III

Tabla basada en las recomendaciones de Perfect CID 2010.

dos. Si se utiliza, se recomiendan dosis de 0,7 mg/kg/día iv. Si se decide no administrar flucitosina a estos pacientes en la fase de inducción, se recomienda prolongar el tratamiento de inducción 4-6 semanas.

- Durante la fase de mantenimiento del tratamiento de la meningitis criptocócica en TOS se aconseja utilizar fluconazol (400-800 mg/día) oral durante 8 semanas (B-II) y para evitar las recaídas continuar a dosis ya de 200-400 mg/día durante 6-12 meses más (B-II).
- En casos de afectación pulmonar con síntomas leves-moderados, ausencia de infiltrados pulmonares y exclusión de afectación diseminada, se recomienda fluconazol 400 mg al día (6 mg/kg/día) durante 6-12 meses (B-III).

### Infecciones por *Candida* en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Críticos. Estado actual del tema

La CI es una infección frecuente en las UCI, en particular en aquellas que atienden a pacientes postoperados, de cirugía abdominal, politraumatizados o grandes quemados<sup>61</sup>. En alguna serie *Candida* spp. ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia como causa de infección en la población de pacientes críticos, por detrás

de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>62</sup>. La probabilidad de desarrollo de candidemia en pacientes ingresados en UCI oscila entre un 2,8-22 por 10.000 días de ingreso<sup>63</sup>. Los pacientes con candidemia ingresados en una UCI tienen una tasa de mortalidad asociada que oscila entre 46-56%<sup>64-68</sup>.

#### Profilaxis de la candidiasis invasiva en pacientes críticos

Varios estudios han demostrado que el uso profiláctico de fluconazol en pacientes ingresados en UCI médico-quirúrgicos reduce de manera significativa la tasa de infección invasiva por *Candida* spp. y parece reducir la mortalidad de estos pacientes<sup>69-72</sup>. La mayoría de estos estudios y tres metaanálisis<sup>73-75</sup> han demostrado además que se disminuye significativamente la proporción de pacientes con colonización intestinal, sin que aparentemente (aunque los estudios no tienen el suficiente poder para excluir este efecto) se produzca más resistentes al fluconazol como son *C. krusei* o *C. glabrata*. Por tanto, la eficacia de la profilaxis antifúngica sistémica con fluconazol está fuera de dudas. Sin embargo, esto no significa que esté indicada en todo paciente que se encuentre en situación crítica.

Entre los criterios que se han mostrado útiles para reconocer a los pacientes con alto riesgo de desarrollo de CI se encuentran los basados en el grado de colonización<sup>76</sup> o los basados en la presencia de determinados factores clínicos de riesgo, como el *Candida score*<sup>65</sup>. Todas estas reglas propuestas tienen un valor predictivo negativo elevado que permite identificar aquellos pacientes que no necesitan tratamiento antifúngico. Sin embargo, el valor predictivo positivo es bajo.

#### *Tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente crítico*

Se han publicado 8 estudios de tratamiento de la CI en pacientes no neutropénicos, muchos de ellos en pacientes ingresados en UCI, en los que se comparó la eficacia clínica y tolerancia de fluconazol, voriconazol, anfotericina B y candinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina). A continuación haremos un resumen de los datos más relevantes de estos estudios, poniendo especial atención a lo que se refiere al paciente crítico.

La eficacia de fluconazol (400 mg/día) en cuanto a mortalidad y duración de la candidemia es similar a la de anfotericina B desoxicolato iv (0,5-0,6 mg/kg/iv), pero la toxicidad y efectos secundarios de esta última son superiores<sup>77</sup>. Existe solo un estudio que haya demostrado una eficacia algo mayor si fluconazol se utiliza asociado a anfotericina B desoxicolato<sup>12</sup>.

Por su parte, el empleo de voriconazol (6 mg/kg/12 h el primer día y de 4 mg/kg/12 h iv o 200 mg/12 h oral los restantes) en pacientes no neutropénicos fue capaz de reducir la duración de la candidemia y producir una respuesta clínica y micológica similar a la alcanzada con anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día iv). Los efectos adversos, en particular la toxicidad renal, fueron superiores en la rama de anfotericina B<sup>13</sup>.

La eficacia de los candinizados al tratamiento de la CI se ha evaluado en 4 estudios aleatorizados y realizados a doble ciego en los que se empleó como comparador anfotericina B o fluconazol. En el primer estudio, caspofungina se comparó con anfotericina B desoxicolato<sup>14</sup>. Las tasas de respuestas favorables fueron respectivamente del 73,4 y 61,7%. Sin embargo, si el análisis de eficacia se realiza incluyendo solo a los pacientes que recibieron al menos 5 días de tratamiento antifúngico, las tasas son del 80,7 y 64,9%. La diferencia es significativa y favorable a caspofungina. Los efectos adversos relacionados con la administración del fármaco, la toxicidad renal y la hipocaliemia fueron más frecuentes en la rama de anfotericina B. En un subanálisis de este estudio<sup>78</sup> con pacientes que habían recibido la primera dosis de antifúngico en la UCI la tasa de respuesta favorable fue del 68% para caspofungina y del 56% para anfotericina B.

Dos estudios han evaluado la eficacia de micafungina como primera línea de tratamiento de la CI. En el primero, micafungina se comparó con anfotericina B liposomal<sup>16</sup>. La evolución fue favorable en una proporción similar de pacientes de ambas ramas 89,6 y 89,5% pero la micafungina originó un menor número de efectos adversos. En el segundo estudio micafungina, en dosis de 100 mg/día iv y 150 mg/kg iv, se comparó con caspofungina en pacientes con CI de los que el 85% tenía candidemia<sup>18</sup>. La tasa de éxito terapéutico fue del 76,4, 71,4 y 72,3% respectivamente. No se observaron diferencias de eficacia ni de toxicidad entre las dos dosis de micafungina utilizadas.

Por último, anidulafungina se ha comparado con fluconazol en pacientes con CI<sup>19</sup>. Se observó una respuesta favorable en el 75,6% de pacientes en la rama de anidulafungina y en el 60,2% en la de fluconazol ( $p=0,01$ ). Dos publicaciones recientes que recogen la evidencia alcanzada en los últimos años refrendan la superioridad de la candidemia con diferentes antifúngicos refrendan la superioridad de las candinas frente al fluconazol<sup>79,80</sup>.

Los estudios realizados con las tres candinas ponen de manifiesto su excelente tolerancia y baja incidencia de efectos

secundarios. En los pacientes con infección por *C. parapsilosis* la tasa de curación de los tratados con una candina, en general, ha sido inferior a la tasa de curación observada con el resto de especies de *Candida* e inferior asimismo a la observada con el comparador. Sin embargo, en ningún caso la diferencia fue significativa. A pesar de la escasa penetración de las candinas en el globo ocular, estas han resultado eficaces en el tratamiento de los pocos casos de coriorretinitis (sin vitritis) observados en los 4 estudios comentados.

Cerca del 20% de aislamientos de *C. glabrata* presentan algún grado de resistencia a fluconazol<sup>81</sup>. Aun que los estudios en los que se ha empleado fluconazol en dosis de 400 mg/día no han mostrado diferencias significativas en las tasas de fracaso clínico o microbiológico del tratamiento de la infección producida por *C. glabrata* nuestra recomendación es emplear la dosis de 800 mg/día de fluconazol para el tratamiento empírico inicial de una CI en la que se sospecha infección por *C. glabrata*.

En conclusión, en el tratamiento de la CI del paciente no neutropénico polienos, azoles y candinas tienen una eficacia similar. La mejor tolerancia y menor toxicidad de los azoles y en especial de las candinas favorece su empleo frente a las distintas formulaciones de anfotericina B. De acuerdo con las recomendaciones del reciente consenso de tratamiento de la infección por *Candida* spp. de la IDSA<sup>9</sup>, en el paciente no neutropénico las anfotericinas se consideran entre los tratamientos de segunda elección de la CI. Entre los triazoles, la experiencia clínica publicada en el tratamiento de la candidiasis sistémica con itraconazol o posaconazol es limitada. En cualquier caso, ambos triazoles no ofrecen ventajas frente al fluconazol debido, entre otros factores, a que su concentración sérica es impredecible y muy variable. Voriconazol debe reservarse para el tratamiento de la infección por *C. krusei* y por *C. glabrata* con sensibilidad intermedia a fluconazol. La ausencia de nefrotoxicidad frente a *Candida* spp. y por su carencia de nefrotoxicidad son fármacos seguros en el paciente crítico que han demostrado ser al menos equivalentes en eficacia a la anfotericina B liposomal y al fluconazol. La menor actividad de las candinas frente a *C. parapsilosis* y su menor penetración en el globo ocular no han sido un inconveniente en los 4 estudios comentados. Sin embargo, en caso de infección por *C. parapsilosis* se recomienda sustituir la candina por fluconazol.

En la elección de la pauta más apropiada de tratamiento antifúngico en el paciente crítico caben distinguir dos situaciones extremas bien definidas en función de la gravedad de cada caso: en un extremo está el paciente con criterios de sepsis grave o inestabilidad hemodinámica y, en el otro, el paciente con fiebre aislada, en situación estable y sin signos de gravedad. Entre ambos escenarios se encuadra un buen número de pacientes con infección de gravedad moderada, en los que la elección del tratamiento ha de individualizarse a juicio del médico responsable en función de factores tales como el pronóstico de la enfermedad de base, el riesgo de toxicidad del antifúngico, la posible interacción de este con otros fármacos o la existencia de insuficiencia renal o hepática, entre otros. En cualquier caso existe una relación clara entre el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico de una CI y la mortalidad relacionada<sup>82-85</sup>.

#### **Recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes críticos (tabla 6)**

1. Si el paciente cumple criterios de sepsis grave, el tratamiento de elección es una candina (A-I). En esta situación de gravedad inmediata es necesario sustituir el catéter venoso (especialmente en caso de shock séptico) (A-III). Si se trata de *C. parapsilosis*, la candina ha de sustituirse por fluconazol (B-III). Eventualmente, en casos graves puede añadirse fluconazol y mantener el tratamiento con la candina hasta la mejoría clínica



**Tabla 6**  
Recomendaciones de tratamiento de la candidiasis invasiva en paciente crítico

Situación	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
El paciente cumple criterios de sepsis grave <sup>a</sup>	Una candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (A-I)	Anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) (A-I)	- Sustituir el catéter venoso (especialmente en caso de shock séptico) (A-III) - Si se trata de <i>C. parapsilosis</i> , la candina ha de sustituirse por fluconazol (B-III) - Eventualmente, en casos graves puede añadirse fluconazol y mantener el tratamiento con la candina hasta la mejoría clínica (B-III) - Sustituir la candina o la anfotericina B por un azol tras la mejoría clínica, identificación de especie y, eventualmente, del resultado del antifungograma (A-III)
Paciente estable, sin criterios de gravedad con riesgo de infección por una especie de <i>Candida</i> resistente a fluconazol <sup>b</sup>	Una candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (A-I)	Anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) (A-I) o voriconazol (A-II)	- Si se trata de <i>C. parapsilosis</i> , la candina ha de sustituirse por fluconazol (B-III) - Sustituir la candina o la anfotericina B por un azol tras la mejoría clínica, identificación de especie y, eventualmente, del resultado del antifungograma (A-III)
Paciente estable, sin criterios de gravedad sin riesgo de infección por una especie de <i>Candida</i> resistente a fluconazol <sup>b</sup>	Fluconazol 800 mg el primer día, seguidos de 400 mg/día (A-I)	Una candina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) (A-I), anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) (A-I) o voriconazol (A-II)	- En caso de infección por <i>C. glabrata</i> es preferible el tratamiento con una candina o con anfotericina B liposomal hasta disponer del antifungograma (B-III)

<sup>a</sup> Sepsis grave: hipotensión (tensión sistólica < 90 mm Hg o disminución de < 40 mm gH más algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con hipoperfusión (acidosis metabólica, hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub> < 75 mmHg o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250), oliguria (< 0,03 L/h durante 3 horas o < 0,7 L/h durante 24 h), coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50%, o < 100.000/mm<sup>3</sup>) o encefalopatía (cifra < 14 en la escala Glasgow).

<sup>b</sup> Existe riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente a fluconazol si se dan cualquiera de estas circunstancias: 1) colonización por *C. krusei* o *C. glabrata*, o 2) tratamiento con un azol antes o durante el episodio de candidemia.

(B-III). Ante el aislamiento de cualquier otra especie de *Candida* debe mantenerse el tratamiento con la candina hasta alcanzar la defervescencia y estabilidad clínica. A partir de este momento el tratamiento puede seguirse por vía oral con un triazol. *C. albicans* y *C. tropicalis* pueden tratarse con fluconazol (A-I) y *C. krusei* con voriconazol (B-II). Tratamiento de infección por *C. glabrata* es preferible mantener el tratamiento con la candina hasta disponer del antifungograma (B-III).

- El tratamiento inicial de la CI en el paciente estable y sin criterios de gravedad depende de la probabilidad de que la infección sea debida a una cepa resistente (*C. krusei*) o potencialmente resistente (*C. glabrata*) al fluconazol. Las siguientes circunstancias se asocian a un mayor riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente a fluconazol: a) antecedente de colonización por *C. krusei* o *C. glabrata*, detectada en los cultivos de vigilancia, o b) tratamiento con un triazol, antes o durante el episodio de candidemia. Ante cualquiera de estas circunstancias, es aconsejable iniciar el tratamiento con una candina o con voriconazol (A-II), de lo contrario puede emplearse fluconazol 800 mg el primer día, seguidos de 400 mg/día (A-I).
- En los pacientes con infección de gravedad moderada, situados entre los dos extremos descritos, es preferible iniciar el tratamiento con una candina y sustituirla por el triazol tras la mejoría clínica, la identificación de especie y, eventualmente, del resultado del antifungograma (A-III).
- La eficacia clínica de las tres candidinas es similar. La elección debe basarse en aspectos tales como la posible interacción con otros fármacos, el empleo en casos de insuficiencia hepática, los posibles efectos secundarios o el coste del tratamiento. En los posibles efectos secundarios o de intolerancia u otro motivo no puede utilizarse una candina, la alternativa es el empleo de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) (A-I).
- En ausencia de lesiones metastásicas el tratamiento antifúngico de una candidemia se mantiene hasta 14 días después de la resolución de la clínica y la negativización de los hemocultivos

(A-III). En presencia de coriorretinitis importante el tratamiento debe prolongarse entre 4 y 6 semanas (B-III).

- En general, no se recomienda el uso de asociaciones de antifúngicos para el tratamiento de una candidemia. El empleo de asociaciones de antifúngicos podría considerarse en casos de mala evolución del CVC, candidemia persistente después de la retirada del CVC, especialmente si el paciente está neutropénico.

### Infecciones por *Candida* y otras levaduras en pacientes pediátricos. ESTADO actual del tema

#### *Candidemia e infecciones focales invasivas en la población neonatal*

Los avances experimentados en el cuidado de los niños prematuros han condicionado un aumento de la incidencia de la candidiasis neonatal. Por ello, *Candida* spp. se ha convertido en un importante agente causal de infecciones neonatales, con unas cifras relevantes de morbilidad y mortalidad asociadas, especialmente en aquellos neonatos con pesos al nacer inferiores a 1.000 o 1.500 g<sup>86,87</sup>. En estudios poblacionales realizados en EE. UU. la incidencia anual de candidemia fue de 15 episodios por cada 10.000 admisiones neonatales<sup>22</sup> o de 1,53 por 1.000 días de hospitalización en neonatos ingresados en UCI, siendo claramente superior en relación con el bajo peso al nacer (2,68 por 1.000 días de hospitalización para peso inferior a los 1.000 g)<sup>88</sup>. *C. albicans* es la especie más comúnmente detectada, siendo además especialmente frecuente en esta población *C. parapsilosis*. Las restantes especies de *Candida* son muy infrecuentes<sup>89,90</sup>.

La sanguinemia más común de la candidiasis neonatal es la afectación sanguínea, en forma de candidemia, asociada con extensión al SNC ocasionando una meningoencefalitis, que puede condicionar la aparición de secuelas neurológicas permanentes. Otras localizaciones pueden producir endocarditis, abscesos renales, esplénicos o

hepáticos, endoftalmitis, infecciones cutáneas o del tracto urinario y osteomielitis<sup>91,92</sup>.

Los factores de riesgo de candidemia en los neonatos pretérmino son la inmadurez del sistema inmune (en especial los niveles bajos de inmunoglobulina G de transmisión materna y la disminución de la opsonización y de las funciones del complemento) y de las barreras epiteliales, la frecuente ruptura de estas barreras por procedimientos invasores, como catéteres, intubación o cirugía, y el procedimiento de la densidad de colonización por *Candida* promovido fundamentalmente por el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro<sup>88,93-95</sup>.

La candidiasis sistémica es una causa significativa de morbilidad y mortalidad neonatal. En estudios multicéntricos con un número importante de neonatos se ha observado una mortalidad asociada que oscila entre el 13 y el 23%<sup>86,95</sup>. Asimismo, las secuelas neurodegenerativas pueden llegar a un porcentaje importante de los pacientes supervivientes<sup>95</sup>.

El tratamiento de los neonatos con CI consiste en la administración de antifúngicos sistémicos asociado a la retirada de cualquier foco de infección, como los catéteres venosos o urinarios. La retirada de los dispositivos médicos, que pueden ser foco de origen de una candidemia, sobre todo los catéteres vasculares, reduce la mortalidad de la candidiasis neonatal y contribuye a la negativización rápida de los hemocultivos<sup>96</sup>. En un estudio retrospectivo de 104 candidemias neonatales, la retirada de un CVC en el momento de la detección de la candidemia se asoció con una clara mejoría en el pronóstico respecto al mantenimiento del dispositivo (mortalidad del 0 y del 39%, respectivamente) y con una duración menor de la candidemia (3 vs. 6 días)<sup>97</sup>.

En la población neonatal es primordial la instauración del tratamiento antifúngico para disminuir la mortalidad y evitar las complicaciones focales de la candidemia<sup>9,98</sup>. Por ello, se ha descrito un modelo predictivo clínico que ofrece una buena sensibilidad para la detección de candidemia, aunque carece de un valor adecuado de especificidad<sup>22</sup>. La asociación de prematuridad (de 25 a 27 semanas de gestación), trombocitopenia e historia de exposición en los 7 días previos a cefalosporinas de 3.ª generación o carbapenemas se relaciona con un riesgo elevado de candidemia y puede condicionar la elección de iniciar un tratamiento antifúngico empírico.

En el momento actual se dispone de 4 clases diferentes de antifúngicos para el tratamiento de la CI neonatal. Los patrones farmacocinéticos de los agentes antifúngicos varían entre adultos y pacientes pediátricos, aunque existe una información limitada sobre la dosificación más adecuada en esta última población<sup>99,100</sup>.

Los polienos, concretamente la anfotericina B, son los antifúngicos más utilizados para la candidiasis neonatal. La mayoría de las especies de *Candida* son sensibles (excepto *C. lusitanae*) y se ha comprobado su eficacia y su buena tolerancia en neonatos. Por ello, en diferentes guías de tratamiento la anfotericina B constituye el antifúngico de elección de la candidiasis neonatal sistémica<sup>101,102</sup>. Aunque se ha comprobado una importante variabilidad entre pacientes, los niveles terapéuticos plasmáticos se pueden alcanzar con la administración de una dosis entre 0,5 y 1 mg/kg de peso y día en neonatos sin alteración de la aclaramiento de creatinina<sup>103,104</sup>. La penetración de la anfotericina B en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los neonatos es variable, oscilando entre el 40 y el 90% de los niveles plasmáticos<sup>105</sup>. Por lo tanto, se recomienda en algunas ocasiones su asociación con otros antifúngicos, como la flucitosina que penetra bien en el LCR y tiene un efecto sinérgico con la anfotericina B, para el tratamiento de las infecciones que afectan al SNC. Los efectos adversos de los polienos en neonatos son menos frecuentes que en niños mayores o en adultos. La nefrotoxicidad es moderada y otros efectos secundarios, como la hipokalemia e hipomagnesemia, la anemia y la trombocitopenia y el aumento de las enzimas hepáticas, son excepcionales. Todos

estos efectos adversos son dependientes de la dosis y se resuelven con la disminución de la misma o con la retirada del fármaco<sup>99,100</sup>.

La duración óptima de la terapia en la CI no ha sido bien estudiada. La mayoría de los expertos recomiendan administrar un mínimo de 14 días de antifúngicos sistémicos después de la esterilización del lugar de la infección (especialmente sangre y LCR), o bien, una dosis acumulativa de anfotericina B desoxicolato de 25 a 30 mg/kg, sobre peso, en prematuros con peso al nacer inferior a los 1.500 g<sup>106,107</sup>. En los pacientes con infecciones focales complicadas difíciles de erradicar, como la endocarditis y las masas fúngicas renales, el tratamiento ha de prolongarse más de las 4 semanas o hasta que pueda asegurarse una resolución completa del foco de la infección por pruebas de imagen o por resección quirúrgica del mismo. En los neonatos con candidemia asociada a un catéter vascular, que se ha podido retirar, se ha comprobado una evolución favorable con la dosis acumulada de 10 a 15 mg/kg de anfotericina B desoxicolato<sup>107</sup>.

Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B han de utilizarse en pacientes tratados con la formulación de desoxicolato que desarrollan intolerancia por reacciones relacionadas con la infusión (raras en neonatos) o alteraciones renales secundarias. Los datos disponibles de su uso en la población pediátrica son limitados, habiéndose descrito un patrón farmacocinético similar al de los adultos<sup>108</sup> y un perfil de eficacia y seguridad no superiores a la formulación convencional<sup>109-111</sup>.

El fluconazol, un triazol de primera generación, es el triazol más comúnmente usado, como alternativa a la anfotericina B, para el tratamiento de la candidiasis neonatal. Las ventajas potenciales de este antifúngico son su excelente biodisponibilidad tomado por vía oral, su buena distribución alcanzando niveles óptimos terapéuticos en todo el cuerpo (incluyendo el SNC) y su excreción urinaria en forma activa que permite alcanzar niveles adecuados para el tratamiento de las infecciones a dicho nivel. El patrón farmacocinético del fluconazol en niños es claramente diferente al de la población adulta. El fármaco es aclarado rápidamente del plasma, por lo que para alcanzar exposiciones comparables la dosis no ha de ser inferior a 12 mg/kg y día en niños y neonatos<sup>112-115</sup>, que equivaldría a una dosis total de 400 mg por día en adultos. Si los niveles de creatinina son superiores a 1,2 mg/dL en 3 dosis consecutivas, el intervalo ha de aumentarse hasta cada 48 horas, hasta que se recupere la función renal<sup>102,116</sup>.

En diferentes pequeños estudios de una sola institución<sup>117-119</sup> o en un estudio de cohorte multicéntrico<sup>96</sup> se ha evaluado la eficacia clínica de la anfotericina B o del fluconazol para el tratamiento de la candidiasis neonatal. Ambos fármacos pueden ser considerados como terapias de primera elección en esta infección. En los neonatos con antecedentes de uso previo de fluconazol para profilaxis, el uso del mismo ha de demorarse hasta conocer la especie de *Candida* causante y su sensibilidad antifúngica<sup>102</sup>. Otros triazoles, como el itraconazol y el voriconazol, no han sido hasta la fecha evaluados en la población neonatal.

Existe una experiencia creciente del uso de las candinas en pediatría<sup>120-123</sup>, aunque los datos de la población neonatal son limitados. La experiencia más importante hasta ahora en neonatos es la realizada con micafungina. En diferentes estudios abiertos se ha comprobado que la micafungina tiene un aclaramiento superior en neonatos, pudiendo precisar dosis diarias de 10-12 mg/kg para alcanzar concentraciones terapéuticas<sup>122</sup>. Con dosis diarias superiores, de 15 mg/kg, se ha demostrado una equivalencia con la dosis de 5 mg/kg y día en adultos<sup>124</sup>. Estas dosis tan elevadas estarían indicadas especialmente en grandes prematuros. En neonatos con infección en CI en situación estable las dosis de 5 mg/kg/día podrían ser suficientes, mientras que en infecciones más graves se podría aumentar la dosis a 7 mg/kg/día e incluso superar esta dosis debido a la buena tolerancia del fármaco y a la necesidad de alcanzar concentraciones apropiadas en parénquima cerebral. Micafungina

es la única candina que tiene indicación en el tratamiento de la CI en neonatos. El perfil de seguridad y eficacia del resto de candidas y su dosificación no está actualmente bien estudiado en la población neonatal con CI, por lo que no es posible su recomendación para uso generalizado.

El aclaramiento de la flucitosina es directamente proporcional al filtrado glomerular, por ello su uso en neonatos puede ocasionar aumento de los niveles en plasma y mielotoxicidad debido a su inmadurez renal<sup>105</sup>. En esta población es necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos. La flucitosina, utilizada como único antifúngico, desarrolla rápidamente resistencia en *Candida* spp., por lo que se usa de forma exclusiva como terapia sinérgica con la anfotericina B para la candidiasis sistémica con afectación del SNC. Solamente se utiliza el preparado oral a dosis de 50-150 mg/kg, dividido en 4 dosis diarias<sup>105</sup>.

#### *Candidiasis invasiva en niños*

La candidemia en población pediátrica se observa fundamentalmente en pacientes críticos o en aquellos en situaciones clínicas de inmunodepresión. Su incidencia oscila entre 35 y 52 casos por 100.000 niños hospitalizados<sup>125</sup>. La mortalidad en este grupo de pacientes es inferior al 20%, sensiblemente menor que la observada en la población adulta<sup>126,127</sup>. En los últimos años se ha descrito un cambio importante en la distribución de las especies de *Candida* causantes de infección invasiva, con un aumento sustancial de las especies diferentes a *C. albicans* con una frecuencia de resistencia al fluconazol más elevada<sup>17,128</sup>. En general, los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia o de CI son idénticos en niños y en adultos<sup>126-128</sup> y, por lo tanto, se han discutido con detalle en otros apartados de esta guía.

En el momento actual, los antifúngicos más utilizados para el tratamiento de la CI en niños son las diferentes formulaciones de la anfotericina B y el fluconazol, aunque en los últimos años se ha descrito un aumento del uso del voriconazol y de las candidas<sup>129</sup>.

La mayor experiencia clínica del tratamiento antifúngico en niños se tiene con la forma desoxicolato de la anfotericina B, cuya dosis diaria habitual recomendada es de 1 mg/kg, que ofrece un perfil de seguridad mejor que en los adultos y un riesgo inferior de nefrotoxicidad. En pacientes con nefrotoxicidad, se ha de utilizar otros fármacos con este potencial efecto adverso, o se ha de utilizar una formulación lipídica de la anfotericina B, a dosis diaria de 3-5 mg/kg, ya que su perfil farmacocinético es similar al observado en adultos<sup>108</sup>.

La farmacocinética del fluconazol en niños difiere de la de los adultos, fundamentalmente en una vida media inferior del fármaco que obliga a administrar dosis más elevadas (6-12 mg/kg y día)<sup>112,114,130</sup>. De igual manera, en niños menores de 12 años la dosis recomendada de voriconazol es de 7 mg/kg cada 12 horas<sup>130-133</sup>.

Las candidas pueden utilizarse en población pediátrica para el tratamiento de la candidemia y la CI. Aunque la dosificación en niños no ha sido estandarizada, se recomienda utilizar la caspofungina con una dosis diaria de carga de 70 mg/m<sup>2</sup> (con una dosis máxima de 70 mg) y seguir con dosis diarias de 50 mg/m<sup>2</sup> (con una dosis máxima de 70 mg)<sup>130,134,135</sup>. Las dosis diarias recomendadas son de 1,5 mg/kg para la anidulafungina<sup>122,130</sup> y de 2 a 4 mg/kg para la micafungina<sup>121,130,136</sup>.

La elección del tratamiento antifúngico en niños con CI depende de los hallazgos clínicos (edad, estabilidad hemodinámica, función renal o estado inmune) y del conocimiento de la especie causal de *Candida* y su perfil de resistencia a los antifúngicos<sup>99,137</sup>. En estudios no comparativos se ha comprobado que el fluconazol es un antifúngico seguro y eficaz para el tratamiento de la candidemia en niños inmunocompetentes<sup>34,138,139</sup>. En esta situación clínica la experiencia con otros antifúngicos, como la caspofungina o el vori-

conazol, es limitada<sup>140-143</sup>. En la literatura existe una información muy escasa sobre el tratamiento de la CI en niños neutropénicos, por lo que en general las recomendaciones para esta situación en población adulta son aplicables a la pediátrica. Un trabajo reciente mostró que la caspofungina tiene una eficacia, seguridad y tolerabilidad similar a la anfotericina B liposomal en niños con neutropenia febril<sup>144</sup>.

#### *Criptococosis en pediatría*

La criptococosis es una enfermedad muy infrecuente en la población pediátrica. Generalmente afecta a niños con inmunodepresión secundaria a la infección por el VIH, a la recepción de un TOS o a una enfermedad del tejido conectivo, con inmunodeficiencias primarias, como el síndrome de la inmunodeficiencia combinada grave, o con ciertas neoplasias, como la leucemia linfoblástica aguda o el sarcoma. Aunque de forma excepcional, se han descrito casos en neonatos, posiblemente por transmisión vertical. Las formas clínicas de la enfermedad son idénticas a las de los adultos, predominando la afectación meníngea y diseminada sobre la pulmonar aislada. En la literatura no se han publicado estudios amplios de criptococosis en pediatría, por lo que las recomendaciones se realizan por extrapolación de los resultados obtenidos en los estudios de adultos. En la criptococosis en niños es necesario adaptar los antifúngicos a las dosis recomendadas para esta población<sup>145-149</sup>.

#### *Infecciones por otras especies de levaduras en niños*

*Trichosporon* spp. y *Dipodascus capitatus* (anteriormente denominado *Blastoschizomyces capitatus* y *Geotrichum capitatum*) son hongos emergentes levaduriformes que pueden causar infecciones en pacientes con inmunodepresión grave<sup>150,151</sup>. Alcanzan el torrente sanguíneo a través de los catéteres o por el tracto gastrointestinal y dan lugar a una enfermedad invasora con hemocultivos positivos y lesiones cutáneas diseminadas. Estas infecciones afectan casi siempre a pacientes de riesgo de neutropenia, y tienen una mortalidad superior al 80%<sup>151-153</sup>. *Trichosporon pullulans* produce la infección en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X<sup>154</sup>.

Hay poca experiencia sobre el tratamiento de estas infecciones. Los estudios *in vitro* y la experiencia publicada de algunos casos sugieren que el fluconazol y el posaconazol son los antifúngicos más eficaces<sup>151,153-156</sup>. La anfotericina B y las candidas tienen poca actividad o carecen de ella<sup>150,151,153</sup>.

### **Recomendaciones terapéuticas (tabla 7)**

#### *Candidiasis invasiva neonatal (< 1 mes)*

1. La terapia de elección en los neonatos con CI es la anfotericina B desoxicolato (dosis diaria de 0,5-1,5 mg/kg o hasta una dosis acumulativa de 25-30 mg/kg) o el fluconazol (dosis diaria de 12 mg/kg) (A-II).
2. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B (dosis diaria de 3-5 mg/kg) son una opción alternativa a la forma desoxicolato, si puede excluirse con certeza la afectación del tracto urinario (B-II).
3. En neonatos con antecedentes de uso previo de profilaxis con fluconazol, la elección de este antifúngico como terapia inicial y su habilidad antimicrobiana especie de *Candida* y su sensibilidad antimicrobiana (B-III).
4. La micafungina (dosis diaria de 2-4 mg/kg) es la candina más evaluada en neonatos y la única que tiene indicación hasta ahora para el tratamiento de la CI en neonatos. Se recomienda el uso de

**Tabla 7**  
Recomendaciones terapéuticas de las infecciones invasivas por levaduras en pacientes pediátricos

Condición clínica	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Comentarios
Candidiasis invasiva neonatal (< 1 mes)	Anfotericina B desoxicolato <sup>a</sup> (0,5-1,5 mg/kg día) o fluconazol (12 mg/kg día) durante 3 semanas (A-II)	Formas lipídicas de la anfotericina B (3-5 mg/kg día) (B-II) o Micafungina dosis diaria de 2-4 mg/kg (B-II) <sup>b</sup>	Retirar los dispositivos médicos potencialmente contaminados En pacientes tratados con fluconazol previamente, no usarlo hasta conocer la sensibilidad antimicrobiana Las formas lipídicas se han de reservar para pacientes con toxicidad renal si se excluye la afectación del tracto urinario
Candidiasis invasiva en niños mayores sin déficit inmune	Fluconazol (6-12 mg/kg día) o anfotericina B desoxicolato <sup>a</sup> (1 mg/kg día) durante al menos 14 días (B-II)	Formas lipídicas de la anfotericina B (3-5 mg/kg día) o voriconazol (7 mg/12 h) (B-III) o caspofungina (70 mg/m <sup>2</sup> seguido de 50 mg/m <sup>2</sup> ) (B-II) o micafungina (2-4 mg/kg) (B-II) o anidulafungina (1,5 mg/kg) (B-III) Igual que en adultos (B-III)	Retirar los dispositivos médicos potencialmente contaminados Las formas lipídicas se han de reservar para pacientes con toxicidad renal si se excluye la afectación del tracto urinario
Candidiasis invasiva en niños mayores con déficit inmune	Igual que en adultos (B-III)	Igual que en adultos (B-III)	
Criptococosis del SNC o diseminada en inmunodeprimidos	Anfotericina B desoxicolato <sup>a</sup> (1 mg/kg día) más flucitosina (100 mg/kg día en 4 dosis) durante 2 semanas seguido de fluconazol (12 mg/kg día) durante 8 semanas (A-II)	Formas lipídicas de anfotericina B (5 mg/kg día) en sustitución de la forma desoxicolato. Resto de esquema igual que el tratamiento de elección (A-II)	En los pacientes con infección por el VIH administrar terapia de mantenimiento con fluconazol (6 mg/kg día) de forma indefinida
Criptococosis pulmonar	Fluconazol (dosis diaria 6 mg/kg) durante más de 6 meses (B-II)		

SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Esta formulación de anfotericina B ha dejado de estar disponible en muchos hospitales.<sup>b</sup> La dosis podría incrementarse en casos especiales hasta 10-15 mg/kg/día.

- candinas en neonatos si no es posible el uso de los antifúngicos de primera elección por toxicidad o resistencia antifúngica (B-II).
- En los neonatos con CI o candidemia es obligatorio la retirada precoz de cualquier dispositivo médico potencialmente contaminado, en especial, los catéteres vasculares (A-II).
  - La administración para *Candida* spp. de material estéril o de orina en un neonato hace necesario descartar una forma local o diseminada invasiva de la infección. Por lo tanto, se han de practicar cultivos de sangre, orina y LCR y un examen oftalmológico adecuado, un ecocardiograma y unas pruebas de imagen del hígado, del bazo y de los riñones (B-III).
  - La duración óptima del tratamiento antifúngico no ha de ser inferior a los 14 días después de la esterilización del lugar de la infección (LCR y/o sangre) y la retirada de los dispositivos médicos potencialmente contaminados (B-II). En determinadas formas invasivas focales (endocarditis, infecciones osteoarticulares y endoftalmítis) la duración del tratamiento ha de ser entre 4 y 12 semanas (B-III).

#### Candidiasis invasiva en niños

- El fluconazol (a dosis diaria de 6-12 mg/kg) y la anfotericina B desoxicolato (a dosis diaria de 1 mg/kg) son los fármacos de elección para el tratamiento de la CI en niños inmunocompetentes (B-II).
- La existencia de nefrotoxicidad o el uso simultáneo de fármacos nefrotóxicos desaconsejan la utilización de anfotericina B desoxicolato. En esta situación se ha de optar por una formulación lipídica de dicho fármaco (B-III).
- La experiencia clínica publicada del uso de otros antifúngicos en niños es limitada. Entre las candinas la experiencia mayor es con caspofungina y micafungina (B-II). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B y el voriconazol deben reservarse como fármacos alternativos (B-III).
- Las recomendaciones para el tratamiento de la CI en niños inmunodeprimidos, especialmente con neutropenia asociada, han de ser similares a las de los pacientes adultos (B-III).

#### Criptococosis en pediatría

- El tratamiento de la criptococosis en niños inmunodeprimidos, con afectación del SNC o diseminada, se ha de realizar con anfotericina B desoxicolato (dosis diaria de 1 mg/kg) y flucitosina (100 mg/kg y día por vía oral dividido en 4 dosis) durante 2 semanas, seguido de fluconazol (dosis diaria de 12 mg/kg por vía oral) durante 8 semanas (A-II).
- Las formas lipídicas de la anfotericina B (dosis diaria de 5 mg/kg) se utilizarán de forma exclusiva en los pacientes en los que no pueda usarse la forma de desoxicolato (A-II).
- En los pacientes inmunodeprimidos, en especial con infección por el VIH, se ha de administrar terapia de mantenimiento con fluconazol (dosis diaria de 6 mg/kg) (A-II). La retirada de la terapia de mantenimiento no ha sido evaluada en pediatría, por lo tanto la decisión ha de individualizarse (C-III).
- En la criptococosis pulmonar se ha de utilizar fluconazol (dosis diaria de 6-12 mg/kg) durante más de 6 meses (B-II).

#### Infecciones por otras especies de levaduras

En las infecciones por *Trichosporon* spp. o *Dipodascus capitatus* se recomienda el uso de voriconazol o posaconazol (C-III).

#### Tratamiento antifúngico de las candidiasis invasivas según su localización

En este último apartado se comentan de forma general algunas pautas de tratamiento de la CI con afectación de algún órgano concreto.

#### Infección de vías urinarias

- Paciente asintomático:** la candiduria en el paciente asintomático no debe tratarse salvo en ciertas circunstancias en que se aconseja el uso de fluconazol (A-III): neonatos, neutropénicos y pacientes que van a sufrir una manipulación de la vía urinaria.



2. *Pielonefritis*: se aconseja el uso de fluconazol a dosis de 3–6 mg/kg/día durante 2 semanas (B-III). Como alternativa se puede utilizar anfotericina B o 5-flucitosina a dosis de 25 mg/día durante 2 semanas (B-III).
3. *Bola fúngica urinaria*: se aconseja la misma pauta que en la pielonefritis fúngica más extracción quirúrgica o en su defecto irrigación local con anfotericina B.

#### *Infección osteoarticular*

Se recomienda el uso de fluconazol a dosis de 6 mg/kg/día o anfotericina B en formulación lipídica durante al menos 6 semanas (en artritis candidiásica) o durante 6–12 meses (en osteomielitis) (BIII). Como alternativa puede administrarse una candina (B-III). Se recomienda desbridamiento quirúrgico cuando se requiera.

#### *Infección del sistema nervioso central*

Se recomienda el uso de anfotericina B en formulaciones lipídicas con o sin 5-flucitosina durante varias semanas seguido de fluconazol hasta la normalización de la clínica (B-III). Como alternativa (intolerancia a la anfotericina B), se recomienda un azol (fluconazol o voriconazol) a dosis elevadas. En caso de que exista un catéter intraventricular, se aconseja su reemplazamiento.

#### *Endoftalmítis*

El tratamiento de elección se sigue considerando que es la anfotericina B desoxicoleto con 5-flucitosina (A-III) o el fluconazol (B-III). Como alternativa se puede administrar anfotericina B en formulación lipídica, voriconazol o una candina (B-III). Se aconseja intervención quirúrgica en caso de vitritis (B-III). Se recomienda un mínimo de 4 a 6 semanas de tratamiento.

#### *Infección cardiovascular*

##### *Endocarditis*

El tratamiento de elección continúa siendo la anfotericina B con o sin 5-flucitosina, durante al menos 4 semanas, o bien una candina (B-III). En caso de tratamiento con candidinas, se recomiendan usar dosis elevadas (caspofungina 50–150 mg/día, micafungina 100–150 mg/día, anidulafungina 100–200 mg/día). En caso de que la especie de *Candida* sea sensible al fluconazol, utilizar este fármaco (B-III). Se recomienda recambio valvular. Después continuar con fluconazol como supresión crónica.

##### *Infección de dispositivos endovasculares (marcapasos, desfibriladores, etc.)*

Se aconseja utilizar la misma pauta que el apartado anterior junto a recambio del dispositivo (B-III). Continuar tratamiento durante 4 a 6 semanas tras la retirada del dispositivo infectado.

##### *Tromboflebitis*

Mismas recomendaciones que para candidemia. Valorar incisión y drenaje quirúrgico de la vena afectada.

#### *Infección digestiva*

##### *Candidiasis orofaríngea*

En afectación moderada a grave, administrar fluconazol 100 a 200 mg/día durante 7 a 14 días (A-I). Como alternativa, o bien en caso de infección refractaria al tratamiento indicado, se puede utilizar itraconazol o posaconazol (A-II), voriconazol o anfotericina B en suspensión oral (B-II), candina o anfotericina B parenteral (B-II).

##### *Candidiasis esofágica*

Utilizar fluconazol a dosis de 200 a 400 mg/día (A-I), o una candina o anfotericina B (B-II) durante 2 a 3 semanas.

#### **Conflicto de intereses**

En los últimos cinco años, J.M.A. ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria y de la Fundación de Investigación Mutua Madrileña, ha recibido honorarios por ponencias de Pfizer, Gilead Sciences, Merck, y Astellas Pharma y Schering Plough. IR ha participado en actividades promovidas por los laboratorios Pfizer, Gilead Sciences, Merck, Novartis, Astellas Pharma y Janssen-Cilag. C.L. ha recibido fondos de investigación de Gilead Sciences y Astellas Pharma, ha recibido honorarios por ponencias de Pfizer, Gilead Sciences, Merck, y Astellas Pharma. F.A.L. ha recibido fondos para investigación de Gilead, Novartis y Wyeth, ha actuado como asesor de Novartis, Astellas, Janssen Cilag, Wyeth y Ferrer, ha recibido honorarios para ponencias de Novartis, Pfizer, GSK, Gilead, Wyeth, Cephalon, Astellas y Covidien. M.C.E. ha recibido fondos de investigación de Astellas Pharma, bioMerieux, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Schering Plough, Soria Melguizo SA, la Unión Europea, el *ALBAN program*, la Agencia Española para la cooperación Internacional, del Ministerio de Cultura y Educación de España, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), el Instituto de Salud Carlos III, la Fundación Ramón Areces, la Fundación Mutua Madrileña. Ha sido asesor/consultor de la *Panamerican Health Organization*, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, y Schering Plough. Ha recibido honorarios por ponencias de Gilead Sciences, Merck, Pfizer, Astellas Pharma y Schering Plough. B.A. ha recibido fondos para investigación de Pfizer, Novartis, Gilead y MSD y honorarios de asesoría de Pfizer, Gilead, Novartis, Janssen y MSD, forma parte como investigador de la red financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación de la red de Salud Carlos III, cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa» FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Otros autores no declaran tener ningún conflicto de interés.

#### **Agradecimientos**

Los miembros del Grupo de Estudio de Micología de la SEIMC (GEMICOMED) que han participado como *comité de consenso* de las Doce de Octubre, Benito Almirante (Hospital de Vall d'Hebron), Francisco Álvarez-Lerma (Hospital del Mar), Marcio Borges (Hospital Son Llátzer), Jordi Carratalá (Hospital de Bellvitge), Carlos Cervera (Hospital Clínic de Barcelona), Rafael de la Cámara (Hospital de la Zarzuela), Julián Torre-Cisneros (Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)-Hospital Reina Sofía-Universidad de Córdoba), Jesús Fortún (Hospital de Valladolid y Cajal), José Garnacho (Córdoba), Virgus del Rocío, Joan Gamaldá (Hospital de Vall d'Hebron), Álvaro Lassaletta (Hospital del Niño Jesús), Cristóbal León (Hospital de Valme), Manuel Lizasoain (Hospital Doce de Octubre), Luis Madero (Hospital del Niño Jesús), Pilar Martín-Dávila (Hospital Ramón y Cajal), José Mensa (Hospital Clínic de Barcelona), Ascensión Moreno (Hospital Clínic de Barcelona), Patricia Muñoz de Getafe, Gregorio Marañón, José T. Ramos Amador (Hospital de Getafe), Montserrat Rovira (Hospital Clínic de Barcelona), Isabel Ruiz (Hospital de Vall d'Hebron), Jesús Ruíz-Contreras (Hospital Doce de Octubre), Miguel Salavert (Hospital La Fe), Miguel A. Sanz (Hospital La Fe) y Lourdes Vázquez (Hospital Clínico de Salamanca).

## Anexo 1. Calidad de la evidencia

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Grado	Definición
I	Evidencia de $\geq 1$ ensayo clínico, aleatorizado, controlado
II	Evidencia de $\geq 1$ ensayo clínico no aleatorizado, o estudio de cohortes o casos-control, preferiblemente de más de un centro
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos

  

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	
Categoría	Definición
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso

## Bibliografía

- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133–63.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829–35.
- Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 Suppl 2:S87–91.
- Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis.* 2000;181:309–16.
- Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer.* 2009;115:4745–52.
- Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2007;139:519–31.
- Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia -ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer.* 2008;44:2112–7.
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009;88:97–110.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al., Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
- Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1996;23:964–72.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for invasive candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:337–45.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994;331:1325–30.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366:1435–42.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. *N Engl J Med.* 2002;347:2020–9.
- Walsh TJ, Teppner H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391–402.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al., Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519–27.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Mochpitayunasonondh T, et al., Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820–6.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883–93.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al., Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472–82.
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new “gold standard”. *Clin Infect Dis.* 2003;37:415–25.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz S, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:764–71.
- Rodríguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al., Barcelona Candidemia Project Study Group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:788–93.
- Raad I, Hanna H, Boktour M, Girygaw E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1119–27.
- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med.* 1991;91:142–50.
- Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med.* 1991;91:137–41.
- Gokhale PC, Barapatre RJ, Advani SH, Kshirsagar NA, Pandya SK. Successful treatment of disseminated candidiasis resistant to amphotericin B by liposomal amphotericin B: a case report. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119:569–71.
- Sorà F, Chiusolo P, Piccirillo N, Pagano L, Laurenti L, Farina G, et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1135–6.
- Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlrich PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008;46:696–702.
- Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:297–305.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101–11.
- Kontoyannis DP, Lewis RE, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, et al. Calcineurin inhibitors inhibit agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against *Cryptococcus neoformans* isolates: correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:735–8.
- Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis.* 2007;195:756–64.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010;50:291–322.
- Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, Perfect JR, Heitman J. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:739–46.
- Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, Patel R, Mendrick C, Ullmann AJ, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5026–34.
- Singh N, Wagener MM, Cacciarelli TV, Levitsky J. Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8:426–31.
- Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant.* 2006;6:386–91.
- Fortun J, Martín-Davila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87:424–35.
- Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. *Transplantation.* 2005;80:1033–9.
- Biddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 6:S409–13.
- Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramírez P, Evans EG, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther.* 2003;25:1295–320.
- Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrester GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1721–8.
- Schwarz P, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Efficacy of amphotericin B in combination with flucytosine against flucytosine-susceptible or flucytosine-

- resistant isolates of *Cryptococcus neoformans* during disseminated urticarial cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:113–20.
44. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1764–7.
  45. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1997;337:15–21.
  46. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2008;47:123–30.
  47. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guilletot D, Lortholary O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One.* 2008;3:e2870.
  48. Allendoerfer R, Marquis AJ, Rinaldi MG, Graybill JR. Combined therapy with fluconazole and flucytosine in murine cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:726–9.
  49. Bava AJ, Negroni R. Flucytosine + fluconazole association in the treatment of a murine experimental model of cryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1994;36:551–4.
  50. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS.* 2009;23:701–6.
  51. Liliang PC, Liang CL, Chang Lu, Lu K, Lu CH. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:E64–8.
  52. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der HC, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000;30:47–54.
  53. Chin T, Fong IW, Vandenbroucke A. Pharmacokinetics of fluconazole in serum and cerebrospinal fluid in a patient with AIDS and cryptococcal meningitis. *Pharmacotherapy.* 1990;10:305–7.
  54. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1610–7.
  55. Bandettini R, Castagnola E, Calvillo M, Micalizzi C, Ravegnani M, Pescetto L, et al. Voriconazole for cryptococcal meningitis in children with leukemia or receiving allogeneic hemopoietic stem cell transplant. *J Chemother.* 2009;21:108–9.
  56. Sun HY, Wagener MM, Singh N. Cryptococcosis in solid-organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence-based evolving trends. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1566–76.
  57. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ-transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1756–61.
  58. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. Allograft loss in renal transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* associated immune reconstitution syndrome. *Transplantation.* 2005;80:1131–3.
  59. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med.* 2009;35:707–12.
  60. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000;30:710–8.
  61. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1526–30.
  62. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302:2323–9.
  63. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685–702.
  64. León C, Álvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:233–42.
  65. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;37:1624–33.
  66. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612–8.
  67. Marriott D, Playford EG, Chen S, Slaviv M, Nguyen Q, Ellis D, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care.* 2009;13:R115.
  68. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:554.e1–7.
  69. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents invasive candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1066–72.
  70. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2001;233:542–8.
  71. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Incidence of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2002;28:1708–17.
  72. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004;32:2443–9.
  73. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2005;31:1479–87.
  74. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:628–38.
  75. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med.* 2006;34:1216–24.
  76. Pittet D, Monib M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751–8.
  77. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia. *N Engl J Med.* 1994;331:1325–30.
  78. DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2007;22:237–44.
  79. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1765–70.
  80. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez-González J, Pitart C, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:562–8.
  81. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole Cross-Resistance among *Candida* spp.: Case Report. Occurrence among Bloodstream Isolates, and Implications for Antifungal Therapy. *J Clin Microbiol.* 2006;44:529–35.
  82. Nolla-Salaz J, Sotges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997;23:23–30.
  83. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640–5.
  84. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:25–31.
  85. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empiric antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:613–8.
  86. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995–2004. *Pediatrics.* 2006;117:1680–7.
  87. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):285–91.
  88. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1119–24.
  89. Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:97–102.
  90. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona. *Spain Infect Dis J.* 2006;25:224–9.
  91. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol.* 2003;20:153–63.
  92. Fernández M, Moyllett EH, Noyolaq DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis.* 2000;31:458–63.
  93. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin Jr DK, National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118:717–22.



94. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:733-7.
95. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
96. Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84-92.
97. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly Jr RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. 2000;106:E63.
98. Chapman RV, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:822-7.
99. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:895-915.
100. Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007;9:311-21.
101. American Academy of Pediatrics. *Candidiasis*. En: Pickering, L.K., editor. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.p.245-253.
102. 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.
103. Hall JE, Cox F, Karlson K, Robertson A. Amphotericin B dosage for disseminated candidiasis in premature infants. *J Perinatol*. 1987;7:194-8.
104. Starke JR, Mason Jr EO, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis*. 1987;155:766-74.
105. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr*. 1990;116:791-7.
106. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. *Neonatal Candidiasis Study Group*. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1007-11.
107. Butler KM, Rench MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:51-6.
108. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, Figg WD, Hill S, Chanock SJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1944-8.
109. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:702-8.
110. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemmia M, de Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:146-8.
111. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:603-7.
112. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr*. 1992;120:987-93.
113. Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:269-77.
114. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy*. 1995;15:52-8.
115. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin Jr DK, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:4043-9.
116. Wade KC, Benjamin Jr DK, Kaufman DA, Ward RM, Smith PB, Jayaraman B, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:717-23.
117. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1107-12.
118. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:663-7.
119. Würthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5092-8.
120. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:484-9.
121. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3317-24.
122. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1110-5.
123. Benjamin Jr DK, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:632-8.
124. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:412-5.
125. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Waslsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidiasis in infants and children in the United States: A propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232-9.
126. Stamm JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis*. 1995;20:571-5.
127. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:1360-8.
128. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008;51:248-57.
129. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1083-8.
130. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007;119:772-84.
131. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2166-72.
132. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:935-44.
133. Neeley M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 2010;50:27-36.
134. Fisher BT, Zaoutis T. Caspofungin for the treatment of pediatric fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1099-102.
135. Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:877-84.
136. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayanonndh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:820-6.
137. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007;119:772-84.
138. Presterl E, Graninger W. Efficacy and safety of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections in pediatric patients. *Multicentre Study Group*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:347-51.
139. Schwarzze R, Penk A, Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res*. 2000;5:203-8.
140. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1093-7.
141. Merlin E, Galambrun C, Ribaud P, Blanc T, Michel G, Auvrignon A, et al. Efficacy and safety of caspofungin therapy in children with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1186-8.
142. Koo A, Sung L, Allen U, Naqvi A, Drynan-Arsenault J, Dekker A, et al. Efficacy and safety of caspofungin for the empiric management of fever in neutropenic children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:854-6.
143. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child*. 2008;93:578-81.
144. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. Caspofungin Pediatric Study Group. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:415-20.
145. Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, Mueller BU, Pizzo PA, Walsh TJ. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:796-800.
146. Sirinavin S, Intusoma U, Tuntirungsee S. Mother-to-child transmission of cryptococcus neoformans. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:278-9.
147. Manfredi R, Coronado OV, Mastroianni A, Chiodo F. Liposomal amphotericin B and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rHuGM-CSF) in the treatment of paediatric AIDS-related cryptococcosis. *Int J STD AIDS*. 1997;8:406-8.
148. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:167-74.
149. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291-322.
150. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4419-31.
151. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1818-28.



152. Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, Nishimura K, Papiordanou PMO, Trabasso P, et al. *Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;39:161–4.
153. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e39–41.
154. Moylett EH, Chinen J, Shearer WT. *Trichosporon pullulans* infection in 2 patients with chronic granulomatous disease: an emerging pathogen and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1370–4.
155. Serena C, Gigaldo F, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2240–3.
156. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, Bibashi E, Tamiolaki M, Kolioukas D, et al. Fungemia due *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B. Clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:283–5.