



No Hacer

Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva

No Interpretar

Como infección el aislamiento de *Candida* spp. en muestras respiratorias

No Dejar de hacer Niveles de voriconazol e itraconazol en niños.

No Suspender

Tratamiento antifúngico antes de los 14 días tras hemocultivo negativo en candidemias.

No Realizar

Seguimiento rutinario mediante biomarcadores en los pacientes que reciben profilaxis antifúngica.

No Interpretar

Nunca como contaminante el aislamiento de *Candida* en un hemocultivo.



El aislamiento de *Candida* spp. en muestras obtenidas del tracto respiratorio (esputo, aspirado traqueal, lavado o aspirado broncoalveolar) refleja colonización y no infección.

Numerosos estudios muestran un bajo valor predictivo de enfermedad invasiva de los aislamientos de *Candida* spp. en muestras respiratorias, puesto que no se corresponden con hallazgos histopatológicos.

Las neumonías o abscesos pulmonares producidos por *Cándida* son excepcionales y se limitan a pacientes gravemente inmunodeprimidos, en los que suelen producirse por vía hematógena tras una candidemia, a menudo con endocarditis derecha.

No

interpretar

como infección el
aislamiento de *Candida*
spp. en muestras
respiratorias

Bibliografía

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15; 62(4):409-17.
2. Pasqualotto AC. *Candida* and the paediatric lung. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Dec; 10(4):186-91.
3. Meersseman W, Lagrou K, Spriet et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009 Sep; 35(9):1526-31.

Dado que el aislamiento de *Candida* spp. en muestras respiratorias no se correlaciona con la presencia de neumonía, además de lo poco frecuente de esta entidad, no debe iniciarse un tratamiento antifúngico basado únicamente en el resultado del cultivo.



La diferente farmacocinética de los azoles en el niño respecto al adulto, con gran variabilidad de la misma, impide predecir los niveles plasmáticos con certeza

En la práctica asistencial rutinaria se debe hacer niveles plasmáticos de itraconazol y voriconazol por la gran variabilidad farmacocinética entre pacientes en la edad pediátrica, lo que hace que los niveles sean impredecibles, aún con dosis iniciales altas, asociándose a falta de eficacia en profilaxis y tratamiento, o toxicidad por el estrecho terapéutico.

En niños se requieren dosis más altas relativas para conseguir niveles terapéuticos, si bien los niveles plasmáticos son muy variables

Por ello todas las guías terapéuticas en la infancia recomiendan determinación de niveles plasmáticos a los pocos días del inicio del tratamiento para ajustar en valle con diana terapéutica de 1-4 mg/L para itraconazol y 2-5 mg/L para voriconazol.

No

dejar de hacer

**niveles de voriconazol e
itraconazol en niños.**

Bibliografía

1. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 935-44.
2. Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:700-6.
3. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:e1-38.

Debido a la alta variabilidad farmacocinética de los azoles en el paciente pediátrico, se recomienda la medición de niveles plasmáticos de voriconazol e itraconazol tanto en pautas de tratamiento como de profilaxis.



Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva.

La infección fúngica por *Candida* es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes de riesgo, de ahí la importancia de establecer un tratamiento antifúngico precoz y de duración adecuada.

Según las guías clínicas publicadas, en aquellos pacientes con aislamiento de *Candida* spp. en el hemocultivo, independientemente de la cifra de neutrófilos, se debe mantener el tratamiento antifúngico hasta que se resuelva la clínica y al menos hasta transcurridos 14 días tras el primer hemocultivo negativo, siempre que no se objetive complicación metastásica a otros niveles en el estudio de extensión.

Para establecer una duración adecuada en pacientes con candidemia, es de utilidad la realización de hemocultivos diarios o en días alternos hasta recibir el primer hemocultivo negativo.

Esta recomendación está basada en los resultados de estudios prospectivos y aleatorizados, en los que se establece dicha duración en la metodología, no objetivándose complicaciones ni recaídas en los resultado.

Como excepción, en recién nacidos, sobre todo los pretérminos de muy bajo peso se recomienda tener al menos dos hemocultivos seguidos negativos para tener en cuenta esta recomendación, y en ellos si la candidemia ha sido persistente (>72 horas tras inicio de antifúngico efectivo) se debe valorar una duración más larga, 21 días.

No

suspende

tratamiento antifúngico antes de los 14 días tras hemocultivo negativo en candidemias.

Bibliografía

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62 (4): e1- e50.
2. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH et al. ECIL- 6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017; 102 (3): 433-444.
3. Izquierdo G, Santolaya ME. Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. Rev Chilena Infectol. 2014; 31 (1):73-83.

En aquellos pacientes con candidemia, debemos mantener el tratamiento antifúngico hasta al menos 14 días tras el primer hemocultivo negativo, siempre que no haya complicaciones metastásicas y se hayan resuelto los signos clínicos y microbiológicos relativos a la candidemia.



Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva.

En los pacientes que reciben profilaxis antifúngica no está indicado el seguimiento, para hacer terapia anticipada, mediante biomarcadores de infección fúngica por el hongo frente al que se ha establecido la profilaxis. Esto se debe a varias razones:

- La primera es que, en estas circunstancias, el biomarcador será negativo la gran mayoría de las veces, lo que supone costos innecesarios.
- La segunda es que, si el antifúngico empleado en la profilaxis es efectivo frente un hongo o grupo de hongos, la infección fúngica de brecha por estos hongos es muy baja (alrededor del 2%).
- Por último, la tercera, y quizás más importante de las razones, es que en estas circunstancias el valor predictivo positivo de la prueba es muy bajo (alrededor del 10%), lo que significa que la gran mayoría de las determinaciones serán falsos positivos, lo que, a su vez, puede conducir a realizar pruebas diagnósticas innecesarias. Sin embargo, si en estas mismas circunstancias el biomarcador se determina por sospecha clínica de infección fúngica, el valor predictivo positivo de la prueba se incrementa hasta el 90%.

Esto se demostró inicialmente en adultos con profilaxis primaria con posaconazol a los que se les hacía seguimiento con determinaciones seriadas de galactomanano en suero para detectar la infección por *Aspergillus* spp. Después de haber comprobado un fenómeno similar ocurre con otros tipos de profilaxis.

Como es habitual, casi todos los estudios que han investigado sobre este tema proceden de adultos.

No

realizar

seguimiento rutinario mediante biomarcadores en los pacientes que reciben profilaxis antifúngica.

Bibliografía

1. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (12):1696-702.
2. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1340-8.
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 2018;35(18):2082-94.

En pacientes con profilaxis antifúngica está indicado hacer biomarcadores fúngicos solo en caso de sospecha clínica, y no de forma rutinaria como parte de la terapia anticipada, ya que esta última práctica puede conducir a realizar pruebas diagnósticas y, quizás, tratamientos innecesarios.



Las candidemias están asociadas a una elevada morbimortalidad y retrasar el inicio de un tratamiento eficaz afecta de forma significativa el pronóstico de los pacientes.

En los últimos años se ha observado un aumento continuo de aislamientos por este microorganismo posiblemente debido al aumento de complejidad de nuestros pacientes y el uso más amplio de inmunosupresión incluso en la edad pediátrica.

La rentabilidad de los cultivos convencionales para *Candida* spp. es relativamente bajo en el ámbito de las candidiasis invasivas y se están desarrollando nuevas técnicas con mayor rendimiento y rapidez.

El aislamiento de *Candida* spp. corresponde en prácticamente 100% de los casos a una infección real y no a una contaminación, aunque no existen datos pediátricos específicos. De hecho, las candidas pertenecen a un grupo de microorganismos que siempre deberían ser considerados como infección real incluso en el potencial escenario (más frecuente en adultos) de haber obtenido hasta seis botellas de hemocultivos en una extracción y hallar solamente una de ellas positiva para este patógeno

Un 95% de hemocultivos con crecimiento de *Candida* spp. son positivos antes de las 96 horas, aunque el tiempo puede variar en función de las especies (p.ej. *C. glabrata* crece mucho más lentamente que *C. albicans*), el tratamiento actual y características del medio de cultivo usado para el hemocultivo.

Aunque ésta sea una recomendación con muy amplia aceptación entre expertos faltan todavía estudios específicos dedicados a la edad pediátrica.

No

interpretar

**nunca como
contaminante el
aislamiento de una
cándida en un
hemocultivo.**

Bibliografía

1. Weinstein MO, Towns ML, Quatry SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997; 24:584-602.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62 (4): e1- e50
3. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup et al. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers .2018 4:18026

La combinación de la alta morbimortalidad y la práctica ausencia de resultados falso positivos resulta en el imperativo de considerar una candidemia real en este paciente y justifica el inicio inmediato de un tratamiento empírico y/o mantenimiento de un tratamiento antifúngico eficaz.