



## Fórum Micológico

# La infección fúngica en el paciente pediátrico inmunodeprimido

Marta González-Vicent<sup>a,\*</sup> y José Tomás Ramos-Amador<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de febrero de 2021

Aceptado el 20 de abril de 2021

On-line el 18 de junio de 2021

#### Palabras clave:

Amfotericina B

Trasplante hematopoyético

Neonato

Cuidado intensivo

Inmunodeficiencia

Pediatría

### R E S U M E N

La inmunodepresión infantil es una condición que se ha incrementado en los últimos años. Los niños con cáncer, enfermedades hematológicas no malignas (como las inmunodeficiencias primarias), los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, los prematuros extremos y aquellos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) pueden sufrir, en mayor medida, infecciones fúngicas invasivas (IFI). El uso de las terapias oncológicas, incluidas la inmunoterapia o los anticuerpos monoclonales, para el tratamiento de las enfermedades de base en estos pacientes ha ido acompañado de un aumento de las IFI y de la mortalidad asociada.

La enfermedad de base y su manejo, las comorbilidades, las pruebas diagnósticas empleadas, tanto moleculares como de imagen, así como los tratamientos utilizados pueden ser significativamente diferentes entre los pacientes adultos y los niños ingresados en UCIP o con cáncer. En pediatría, el tratamiento de la IFI se basa, fundamentalmente, en los estudios farmacocinéticos realizados en adultos. En los pacientes de mayor riesgo debe considerarse la profilaxis y, en el caso de un diagnóstico de IFI, el tratamiento antifúngico debe administrarse lo más precozmente posible, apoyado en la corrección de la disfunción inmune y la cirugía en los casos en que esta esté indicada.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Fungal infection in immunocompromised children

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

In recent years, immunodeficiency condition has experienced a rise among children, who are at risk of invasive fungal infections (IFI) due to their health condition. Cancer, non-malignant hematological diseases, as primary immunodeficiencies, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), extreme prematurity, or critically ill condition in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) are some immunosuppressive situations in children. The use of oncologic therapies, including immunotherapy and monoclonal antibodies, for the treatment of the aforementioned health conditions has led to an increase in morbidity and mortality rates of IFI in children.

The underlying diseases and their management, comorbidities, the diagnostic tests used (both molecular and imaging), as well as the treatment used can be significantly different between adult patients and children admitted to PICU or with cancer. In pediatrics, the treatment of IFI is based primarily on pharmacokinetic studies performed in adults. In higher risk patients prophylaxis should be considered and, in the case of an IFI diagnosis, an antifungal treatment should be administered as early as possible, supported by the reversion of the immune dysfunction and surgery when appropriate.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Amphotericin B

Hematopoietic transplant

Neonate

Intensive care

Primary immunodeficiency

Pediatric

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martagonzalezvicent@gmail.com](mailto:martagonzalezvicent@gmail.com) (M. González-Vicent).

La infección fúngica invasiva (IFI) se considera una infección oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y el crítico, y que comporta una elevada morbimortalidad. La población de pacientes de riesgo de IFI va en aumento en pediatría e incluye a recién nacidos extremadamente prematuros, niños que requieren ingresos prolongados en unidades pediátricas de cuidados intensivos (UCIP), pacientes oncohematológicos, sobre todo los receptores de trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH), así como niños que sufren alguna inmunodeficiencia primaria (IP) o que reciben nuevas terapias, como CAR (chimeric antigen receptor)<sup>33</sup>.

Los niños oncohematológicos, incluidos los receptores de TPH, presentan un aumento del riesgo de IFI que varía según el grado de inmunosupresión<sup>48</sup>. La incidencia de IFI en niños oncohematológicos es difícil de definir debido a las diferencias entre instituciones en la profilaxis antifúngica y el manejo de los pacientes, así como a los distintos criterios usados para el diagnóstico de IFI. La incidencia de IFI puede presentar variaciones tanto geográficas como en el tiempo que pueden explicarse por la aparición de nuevos fármacos antifúngicos en los últimos años<sup>41</sup>.

## Epidemiología

*Candida* sigue siendo la causa más frecuente de IFI en pacientes pediátricos y la cuarta causa de infecciones hematológicas adquiridas en el hospital<sup>41</sup>. Aunque en la última década se ha experimentado un descenso en la incidencia de la candidiasis invasiva (CI) en neonatos y niños, a diferencia de los adultos, aún continúan siendo elevadas su incidencia y morbimortalidad<sup>56</sup>. Cinco especies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*) causan la mayoría de los episodios de CI en niños. En niños inmunodeprimidos la segunda en frecuencia es *C. parapsilosis*, muy presente en la candidemia asociada a catéter, más recurrente en niños de UCIP<sup>56</sup>. Aunque *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia hay una tendencia hacia el aumento en la incidencia de CI causada por otras especies del género, sobre todo por *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*<sup>59</sup>.

Algunas especies de *Aspergillus* y de mucorales son la causa más recurrente de micosis por hongos filamentosos<sup>41</sup>, si bien en los últimos años se han registrado más casos de infección por otros hongos emergentes. *Aspergillus fumigatus* es el más frecuente en niños con enfermedades hematológicas, seguido de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus*<sup>17</sup>. En niños de UCIP, son mucho menos recurrentes las infecciones por hongos filamentosos y son excepcionales en los grandes prematuros, en quienes los casos de infección de *Aspergillus* y mucorales descritos son, habitualmente, de afectación cutánea<sup>28</sup>.

Los niños con IP tienen un riesgo muy variable de contraer una IFI, que dependerá del tipo de IP y del grado de inmunodeficiencia. Aquellos con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) tienen un riesgo de IFI muy elevado, sobre todo de aspergilosis invasiva (AI)<sup>29</sup>. Una particularidad de estos niños es su susceptibilidad de padecer infecciones por *Aspergillus nidulans*, que es excepcional en otros pacientes. En niños con EGC, además, la infección por *A. nidulans* es más agresiva y la resistencia de esta especie a los fármacos antifúngicos suele ser mayor en comparación con otras especies de *Aspergillus*<sup>21</sup>.

La repercusión de las IFI en el infante inmunodeprimido es muy importante, con un aumento de la estancia hospitalaria, así como de la mortalidad, tanto en candidiasis como aspergilosis<sup>60,61</sup>. Así, la mortalidad de las CI en el niño oncohematológico es del 10 al 25%, pero aumenta al 50% en los pacientes que ingresan en la UCIP<sup>19</sup>. En el caso de las infecciones por hongos filamentosos, la mortalidad es del 20 al 50% y se incrementa al 80% en aquellos sometidos a TPH alogénico<sup>19</sup>. En prematuros extremos, la mortalidad asociada a CI es muy elevada, con valores del 17 al 44%<sup>3,47</sup>, al igual que en pacientes

de UCIP en quienes se estima en el 27 al 44%<sup>59,62</sup>, próxima a la de los adultos de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En prematuros extremos, la CI se asocia a un elevado riesgo de diseminación, sobre todo al sistema nervioso central (SNC), de ahí que más de la mitad de los supervivientes con CI presenten secuelas neurocognitivas<sup>3</sup>.

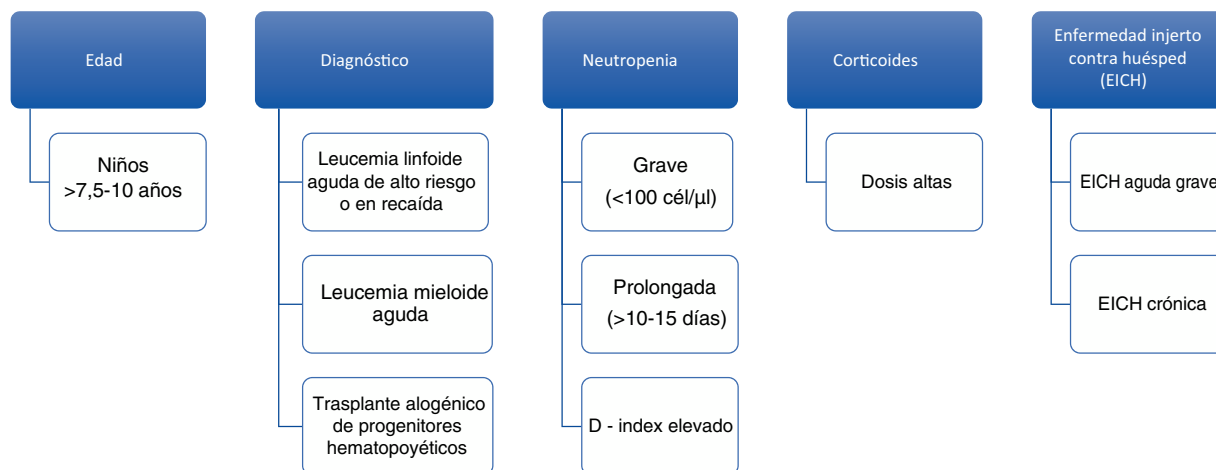
## Factores de riesgo

**A) Paciente oncohematológico.** Las IFI son infecciones oportunistas y, por tanto, muy raras en el paciente sin inmunodeficiencia. La actividad fagocitaria y el desarrollo de los linfocitos T son factores determinantes en la respuesta contra la infección fúngica. Aquellos sujetos en los que el riesgo de IFI es alto (la incidencia es superior al 10%) se benefician de la profilaxis antifúngica. Un metaanálisis reciente que ha incluido 22 estudios, ocho en TPH, diez en pacientes con cáncer y cuatro que recogían ambas situaciones clínicas, ha revisado los factores de riesgo de IFI en niños con cáncer y TPH. Dieciocho de los estudios evaluaban la presencia de IFI durante el período de quimioterapia o postrasplante y el resto (cuatro estudios) valoraban la IFI en los pacientes con neutropenia febril<sup>15</sup>. Los factores de riesgo encontrados en estos individuos han sido los que se detallan a continuación.

**Edad:** La mayor edad se ha identificado como factor de riesgo de IFI en población infantil con TPH y con cáncer en general. El punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo de IFI varía entre los 7,5 y los 10 años<sup>22</sup>. No está claro si el incremento de edad supone un riesgo en sí o lo es su asociación con determinados tratamientos quimioterápicos, diferencias en la farmacocinética de los fármacos empleados, obesidad o ciertas comorbilidades.

**Enfermedad de base:** Los niños diagnosticados de leucemia linfóide aguda (LLA) tienen una incidencia baja de IFI, por debajo del 1%<sup>25</sup>, aunque supone el 70% de la mortalidad por causas infecciosas durante el tratamiento de inducción de la LLA<sup>49</sup>. Los regímenes de tratamiento que se asocian con un incremento de la IFI en niños con LLA son los de inducción intensiva frente a la estándar y la terapia en la recaída frente a la administrada en primera línea. La incidencia de IFI es más elevada en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que varía según la profilaxis antifúngica empleada y su espectro contra hongos filamentosos, que es diferente según los centros y protocolos<sup>31</sup>. Así, en los niños con LMA tratados con el protocolo BFM-2004, que incluye profilaxis antifúngica en el 70% de los casos, la mayoría con cobertura contra hongos filamentosos, la incidencia es del 3%<sup>4</sup> vs. 14 a 21% en los pacientes tratados en EE. UU. con el protocolo CCG2961, en el que la cobertura frente a hongos filamentosos es solo del 14,4%<sup>51</sup>. Las IFI causan un 60% de la mortalidad infecciosa en población infantil con LMA<sup>51</sup>. En cuanto al TPH alogénico, la incidencia de IFI es aproximadamente del 12%<sup>22</sup>, con la mitad de los casos en el período de neutropenia preinjerto y la otra mitad entre los que desarrollan enfermedad injerto contra huésped (EICH) y reciben tratamiento inmunosupresor<sup>9</sup>. Dentro de los pacientes receptores de TPH, aquellos con aplasia medular idiopática y anemia de Fanconi son los que mayor riesgo de contraer IFI presentan<sup>13</sup>. La mortalidad en el TPH alogénico es muy elevada y más de la mitad de los pacientes (52%) fallecen por causas tóxicas asociadas al tratamiento en el período postrasplante<sup>22</sup>. La incidencia de IFI en el TPH autólogo es muy baja, por debajo del 1%<sup>9</sup>.

**Neutropenia:** El estado de neutropenia se ha definido de varias maneras, en función de su gravedad (<500 neutrófilos/ $\mu$ l) o en función de su duración (>10 a 15 días)<sup>13</sup>. Teniendo en cuenta de forma conjunta el grado y la duración de la neutropenia, se ha descrito el D-index, medida que combina ambas y que se calcula como la diferencia entre el área observada bajo la curva y el área esperada si el paciente no desarrolla neutropenia<sup>44</sup>. Dicho índice permite conocer el riesgo de padecer IFI. La neutropenia se ha asociado a IFI



**Figura 1.** Factores de alto riesgo de IFI en niños oncohematológicos.

en seis estudios prospectivos, tres en niños con leucemia, dos en niños receptores de TPH y uno que incluía ambos tipos<sup>15</sup>. En estos pacientes, la fiebre, un valor de proteína C reactiva  $\geq 9$  mg/dl y un recuento de monocitos inferior a 100 células/ $\mu$ l el cuarto día de la neutropenia son factores de riesgo<sup>54</sup>.

**Corticoides:** La exposición a corticoides (>0,3 mg/kg/día) se ha correlacionado con el aumento del riesgo de IFI en niños receptores de TPH<sup>22</sup>. También, la duración prolongada del tratamiento con corticoides se asocia con IFI en el grupo de pacientes con LMA y tumores sólidos.

**Enfermedad injerto contra huésped:** La EICH, tanto aguda como crónica, se ha identificado como factor de riesgo de IFI en niños trasplantados debido a la disfunción de los linfocitos T y al uso de fármacos inmunosupresores<sup>7</sup>. Los factores de alto riesgo de IFI en niños con cáncer aparecen resumidos en la figura 1.

**B) Otros pacientes pediátricos inmunodeprimidos.** En los niños prematuros extremos, especialmente en aquellos con un peso inferior a 1.000 g, la incidencia de IFI es variable, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional y presenta grandes variaciones en función de la complejidad del centro y de la existencia de factores de riesgo. Se estima que la incidencia de CI está en el 4 al 16% en niños prematuros extremos y en el 2 al 5% en los nacidos con un peso de 1.500 g o menos<sup>29</sup>. Entre los factores de riesgo de CI en los neonatos, se incluye la presencia de un catéter venoso central (CVC), la intubación, la nutrición parenteral con lípidos, los días de tratamiento con antibióticos de amplio espectro<sup>56</sup> y el grado de colonización por *Candida*. Las tasas de colonización son muy elevadas en los prematuros extremos y oscilan entre el 18 y el 26%. También se consideran factores de riesgo la presencia de trombocitopenia e hiperglucemia, que pueden ser evidencias clave en el diagnóstico de CI en estos pacientes. El origen de la candidemia varía según la especie de *Candida* implicada. Así, la colonización por *C. parapsilosis* tiene lugar habitualmente por transmisión horizontal y después del séptimo día de ingreso, mientras *C. albicans* se adquiere con más frecuencia por transmisión vertical en el período perinatal, siendo más común en partos vaginales y cuando existe corioamnionitis<sup>28</sup>.

En UCIP, aunque el mismo ingreso es *per se* un factor de riesgo de IFI y de mortalidad asociada<sup>57</sup>, la mayoría de los niños tienen, además, otros factores de riesgo<sup>28</sup> como la presencia de CVC, las neoplasias, la cirugía abdominal, los antibióticos de amplio espectro, los esteroides, la nutrición parenteral, la insuficiencia renal y la ventilación mecánica<sup>4,26,42,62</sup>. En un estudio multicéntrico español realizado en 24 UCIP<sup>26</sup> se identificaron como factores de riesgo independientes de candidemia la nutrición parenteral, la estancia en UCIP superior a 15 días, la fiebre al ingreso en UCIP y la trombocitopenia.

En la IP, la alteración de la inmunidad celular es el mayor factor predisponente para sufrir IFI, incluida la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Además, con frecuencia se acompañan de infecciones fúngicas mucocutáneas. Entre las IP asociadas a IFI destacan la inmunodeficiencia combinada grave, el síndrome de HiperIgM y el síndrome de Job (HiperIgE)<sup>47</sup>. Por otro lado, las IP que cursan con alteración en la función de los granulocitos se relacionan con un mayor riesgo de IFI, en particular la EGC, donde la incidencia de aspergilosis es incluso mayor que en pacientes oncohematológicos de alto riesgo<sup>21</sup>.

## Diagnóstico

**A) Paciente oncohematológico.** En el año 2014, en el marco de la cuarta edición de la *European Conference on Infections in Leukaemia*, se publicaron las guías ECIL-4 de diagnóstico, prevención y tratamiento de infecciones fúngicas en niños con cáncer o receptores de TPH alogénico<sup>19</sup>. Recientemente se ha publicado también una actualización del manejo de la neutropenia febril en el infante con cáncer y TPH, donde la principal modificación se refiere al tratamiento antifúngico empírico<sup>30</sup>. Así, hay una mejor estratificación del riesgo para definir pacientes con alto riesgo de IFI, hay cambios en los biomarcadores y pruebas de diagnóstico de imagen recomendadas para la evaluación de IFI en niños y se incluye una recomendación débil para suspender el tratamiento empírico en los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. El *gold standard* del diagnóstico de IFI son la histología y los hemocultivos<sup>40</sup>. Sin embargo, realizar estas pruebas diagnósticas conlleva dificultades: es complejo obtener tejido para el análisis histológico y los hemocultivos solo son positivos en el caso de las levaduras y algunos hongos filamentosos, como *Fusarium*. Por estos motivos, se utilizan biomarcadores y pruebas de imagen que ayudan al diagnóstico.

Los biomarcadores son una promesa para el armamento diagnóstico de las IFI, pero su rendimiento aún tiene que mejorar, especialmente en el diagnóstico de IFI en pacientes pediátricos<sup>24</sup>. Los más utilizados son el 1,3- $\beta$ -D-glucano (BG) y el galactomanano (GM). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica que también puede ser útil al amplificar algunos genes de los hongos en la misma muestra. En la tabla 1 aparecen los valores de sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica<sup>32</sup>. El BG es un polisacárido de la pared celular que se encuentra en la mayoría de los hongos. Se puede detectar en infecciones por *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon* o *Pneumocystis*. Sin embargo, también se detecta en infecciones bacterianas, como las producidas por *Streptococcus pneumoniae* y en la población sana. Además, algunos antibióticos, como la cefepima o el meropenem, pueden dar falsos

**Tabla 1**  
Biomarcadores de IFI en niños<sup>24,32</sup>

Biomarcadores/Técnicas moleculares	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
GM		
En cribado	0-100	0-100
En prueba diagnóstica	14-100	35-100
BG	50-83	29-82
PCR		
En cribado	11-80	43-85
En prueba diagnóstica	0-100	36-83

BG: 1,3-β-D -glucano; GM: galactomanano; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

positivos. Los resultados son más difíciles de evaluar en niños que en adultos porque los valores medios normales en niños sanos, sin inmunodeficiencias, son mayores que en los adultos, lo que dificulta establecer el punto de corte.

El GM es un componente de la pared celular de algunos hongos, como *Aspergillus*, y se libera durante su crecimiento. La detección de GM en sangre se lleva a cabo por medio de una técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Se han revisado 18 estudios, que incluyen un total de 1.421 pacientes pediátricos con cáncer y TPH, en los que se evalúa la presencia de GM en sangre<sup>32</sup>. Diez de estos estudios examinaron el GM como técnica de cribado en pacientes asintomáticos durante períodos de neutropenia o de EICH, mientras que los otros ocho lo hicieron en niños con síntomas sugerentes de IFI o con neutropenia febril. La prevalencia de IFI varió entre 0 y 30,8%. El punto de corte empleado del valor de densidad óptica fue 0,5 con dos muestras positivas en la mayoría de los casos, de acuerdo con el trabajo de Maertens et al.<sup>35</sup> o de 0,7 en una sola muestra. La incidencia de falsos positivos es elevada. Las causas son variadas, como la administración de algunos antibióticos, reacción cruzada con *Penicillium* o *Cryptococcus*, o la ingesta de algunos productos lácteos o *Bifidobacterium*. Recibir una profilaxis antifúngica con actividad contra hongos filamentosos también disminuye la sensibilidad del test de GM en sangre. El único estudio que evaluaba la presencia de GM en el lavado broncoalveolar en la aspergilosis pulmonar arrojaba un valor de especificidad del 88% y una sensibilidad del 82%. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) eran del 82 y 87%, respectivamente, y el punto de corte de 0,5<sup>37</sup>. No se han encontrado estudios que valoren la presencia de GM en el líquido cefalorraquídeo en población pediátrica. El punto de corte para el GM considerado en la aspergilosis del SNC, extrapolado de estudios de pacientes adultos, es de 0,5. La utilidad de la PCR para el diagnóstico de IFI no está clara. Su sensibilidad es elevada pero la especificidad es muy variable y la técnica no está estandarizada<sup>24</sup>.

Las pruebas diagnósticas descritas tienen una sensibilidad y especificidad muy variables en los pacientes pediátricos, lo que las hace poco robustas, tanto si se usan en el cribado de individuos asintomáticos como en aquellos con neutropenia febril. Para que estos parámetros puedan ser válidos clínicamente deben tener un elevado VPP como herramienta diagnóstica y un alto VPN como cribado. Todos estos parámetros cuentan con un VPP muy variable, bajo en general y poco útil. La única variable con un VPN elevado es el GM en sangre, pero su presencia se asocia principalmente con *Aspergillus*, por lo que un resultado negativo no descarta la presencia de otros hongos filamentosos. En cuanto a la PCR, se trata de una técnica poco estandarizada, lo que dificulta su empleo en el ámbito clínico. Por todo ello, resultaría útil determinar nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la IFI en niños que permitieran la instauración de un tratamiento anticipado.

Las técnicas de imagen pueden resultar útiles en el diagnóstico de IFI en algunos casos. Hay estudios que evalúan la tomografía

computarizada (TC) pulmonar como herramienta para el diagnóstico de IFI cuando los pulmones, el órgano afectado con más frecuencia, están dañados. Suelen observarse hallazgos radiológicos característicos de los niños, como los nódulos múltiples o los infiltrados con apariencia de masas<sup>6</sup>. Se ha descrito un aumento en la afectación del SNC en los niños con afectación pulmonar por IFI, por lo que se recomienda también la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal. La TC de senos no ha mostrado utilidad diagnóstica en niños asintomáticos, por lo que la recomendación para efectuarla en estos casos es muy débil. En muchos pacientes pediátricos con IFI y sin síntomas digestivos las pruebas de imagen de abdomen han mostrado hallazgos que pueden ayudar en el diagnóstico<sup>30</sup>. La técnica de imagen ideal en este caso es la ecografía porque, a diferencia de la TC, no produce radiación y, además, no requiere sedación, que sí es necesaria en la RMN en los niños más pequeños.

Por último, las guías de manejo de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y cáncer o receptores de TPH han actualizado recientemente las recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de estos individuos<sup>30</sup> (tabla 3).

**B) Otros pacientes pediátricos inmunodeprimidos.** El diagnóstico de una IFI en el neonato y el niño de UCIP, según las manifestaciones clínicas, es un difícil reto porque la sintomatología y la analítica son inespecíficas y, con frecuencia, indistinguibles de una sepsis bacteriana, de ahí la necesidad de mantener siempre un alto grado de sospecha. En el neonato, la clínica puede ser muy sutil. Son hallazgos de sospecha la trombocitopenia y la hiperglucemia<sup>3,28</sup>. Con frecuencia, la fiebre en niños de UCIP que no responde al tratamiento con antibióticos es el primer signo de alarma<sup>28</sup>. La trombocitopenia prolongada puede ser también un signo revelador en estos pacientes, incluidos los tratados con cirugía cardíaca<sup>26,28</sup>. Las concentraciones de algunos reactantes (aunque variables y con valores que pueden solaparse), como la procalcitonina, son en general menos elevadas que en las infecciones bacterianas<sup>42</sup>. En las IP también es fundamental un alto grado de sospecha, pues los síntomas pueden ser inespecíficos o con frecuencia estar ausentes signos cardinales como la fiebre, tal cual ocurre en niños con EGC y AI. De igual manera, el diagnóstico de IFI en un niño sin aparentes factores de riesgo, debe alertar sobre la posibilidad de una IP.

La información sobre la rentabilidad de los biomarcadores en neonatología y niños de UCIP es escasa. Es importante resaltar que no se pueden extrapolar los datos de la población adulta a la infantil por numerosas razones<sup>24</sup>. El biomarcador más estudiado ha sido el BG, especialmente en las infecciones por *Candida*. El mayor problema del BG es la falta de especificidad y que no están establecidos los puntos de corte en neonatología o niños de UCIP. Se han descrito valores más elevados en los pacientes pediátricos, por lo que el punto de corte podría ser superior al umbral de 80 pg/ml establecido en los adultos. Además, la colonización por *Candida* puede dar lugar a resultados falsos positivos en prematuros extremos<sup>18,38</sup>. Por otro lado, en el prematuro de riesgo y niño de UCIP hay múltiples factores presentes que pueden generar también resultados falsos positivos, como la infección bacteriana, las gasas empleadas en cirugía, los derivados sanguíneos, como la seroalbúmina o las inmunoglobulinas, o los antibióticos, como la amoxicilina-ácido clavulánico o la piperacilina-tazobactam. Con frecuencia hay valores que no permiten discriminar entre la CI y otras situaciones clínicas, como una infección bacteriana<sup>46</sup>. No obstante, las determinaciones negativas pueden ser de utilidad por su alto VPN.

La PCR de *Candida* podría ser de gran utilidad, pero adolece de falta de estandarización. Taira et al., en un estudio publicado con 54 niños en estado crítico (24 neonatos) con CI, mostró la utilidad de la PCR por el aumento franco de la sensibilidad diagnóstica en comparación con aquella de los hemocultivos<sup>52</sup>. Aunque la PCR de *Candida* parece aumentar la sensibilidad del diagnóstico de la CI en recién

**Tabla 2**  
Infecciones fúngicas en pediatría: recomendaciones para el tratamiento y grado de evidencia

<i>Tratamiento de la candidiasis invasora</i>		
Micafungina	2-4 mg/kg/día iv (en $\geq 50$ kg: 100-200 mg)	B-II
Caspofungina	50 mg/m <sup>2</sup> /día iv (primer día $\rightarrow$ 70 mg/m <sup>2</sup> /día)	B-II
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día iv	B-II
Anfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg/día iv	C-II
Fluconazol	8-12 mg/kg/día iv	B-II
Voriconazol	Niños 2-12 años o de 12-14 años con $< 50$ kg: - 8 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 9 mg/kg/12 h) - 9 mg/kg/12 h vo  Niños $\geq 15$ años o de 12-14 años con $\geq 50$ kg: - 4 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 6 mg/kg/12 h) - 200 mg/12 h vo (determinar la concentración en suero)	B-II
<i>Tratamiento de la aspergilosis invasora</i>		
Voriconazol	Niños 2-12 años o de 12-14 años con $< 50$ kg: - 8 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 9 mg/kg/12 h) - 9 mg/kg/12 h vo  Niños $\geq 15$ años o de 12-14 años con $\geq 50$ kg: - 4 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 6 mg/kg/12 h) - 200 mg/12 h vo (determinar la concentración en suero)	A-I
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día iv	B-I
Anfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg/día iv	B-II
Tratamiento combinado	Equinocandina con polieno o triazol	C-III
<i>Tratamiento de la mucormicosis</i>		
Anfotericina B liposomal	5-10 mg/kg/día iv	B-II
Anfotericina B complejo lipídico	5-7,5 mg/kg/día iv	B-II
Posaconazol oral	Niños $> 13$ años: 200 mg/6 h Niños $\leq 13$ años: - 10-14 kg: 120 mg/12 h - 15-19 kg: 160 mg/12 h - 20-24 kg: 200 mg/12 h - 25-29 kg: 220 mg/12 h - 30-34 kg: 260 mg/12 h - 35-39 kg: 280 mg/12 h - $\geq 40$ kg: 300 mg/12 h	
Tratamiento combinado	Anfotericina B con caspofungina o posaconazol	C-III
<i>Tratamiento de la escedosporiasis y la fusariosis</i>		
Voriconazol	Niños 2-12 años o de 12-14 años con $< 50$ kg: - 8 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 9 mg/kg/12 h) - 9 mg/kg/12 h vo  Niños $\geq 15$ años o de 12-14 años con $\geq 50$ kg: - 4 mg/kg/12 h iv (primer día $\rightarrow$ 6 mg/kg/12 h) - 200 mg/12 h vo (determinar la concentración en suero)	B-II
Anfotericina B liposomal	5-10 mg/kg/día iv	
Anfotericina B complejo lipídico	5-7,5 mg/kg/día iv	
Posaconazol oral	Niños $> 13$ años: 200 mg/6 h  Niños $\leq 13$ años: - 10-14 kg: 120 mg/12 h - 15-19 kg: 160 mg/12 h - 20-24 kg: 200 mg/12 h - 25-29 kg: 220 mg/12 h - 30-34 kg: 260 mg/12 h - 35-39 kg: 280 mg/12 h - $\geq 40$ kg: 300 mg/12 h	

Fuente: adaptada de Groll et al.<sup>19</sup>

iv: intravenosa; vo: vía oral.

nacidos pretérmino, su implementación podría tener implicaciones terapéuticas por su mayor rapidez en la obtención de resultados y por su alto VPN, que permitiría la retirada precoz del tratamiento antifúngico<sup>46</sup>.

En UCIP, aunque la información también es mínima y las limitaciones son similares a las encontradas en neonatos, es posible que el BG sea de mayor utilidad con un punto de corte más próximo al del adulto, si bien su uso en la población pediátrica no está aún recomendado<sup>36</sup>. Un resultado positivo, una vez descartadas las múltiples causas de falsos positivos, apoya el diagnóstico de CI y, por su mayor precocidad respecto al hemocultivo, podría ser de utilidad en la monitorización de la respuesta terapéutica. El

VPN es alto, sobre todo cuando se combina con otros biomarcadores, lo que puede ser un gran beneficio para decidir la retirada de un tratamiento antifúngico instaurado empíricamente<sup>5</sup>. La PCR es muy específica, aunque tampoco está estandarizada en niños mayores. Aparte de la rapidez diagnóstica que proporciona, permite identificar la especie de *Candida*<sup>52</sup>. Además, si al igual que lo observado en los adultos se confirma el alto VPN en la población pediátrica, esta técnica podría tener gran utilidad para establecer el tratamiento antifúngico en programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA)<sup>16</sup>.

La experiencia con GM es mucho menor en otros niños inmunodeprimidos en comparación con los que sufren neutropenia por

la menor incidencia de AI. Aunque en neonatos y UCIP la AI es excepcional y no hay estudios que analicen la utilidad del GM, esta parece menor por el hecho de que la microbiota fecal del neonato y del lactante contiene un alto contenido de bifidobacterias que puede arrojar una alta tasa de falsos positivos<sup>24</sup>. Además, puesto que la neutropenia favorece la disrupción tisular y la invasión vascular por parte de *Aspergillus*, con la consiguiente liberación de GM en el torrente sanguíneo, la sensibilidad de la detección de GM es menor en niños sin neutropenia que en aquellos con neutropenia y así sucede en pacientes con IP. En un estudio de 16 niños con IP (10 con EGC y seis con síndrome de Job) diagnosticados de AI, la sensibilidad del GM en el diagnóstico de la AI fue solo del 25%<sup>55</sup>. Además, al igual que en el niño con neutropenia, en estos pacientes, la profilaxis contra los hongos filamentosos disminuye aún más su rentabilidad, siendo baja la sensibilidad y el VPP<sup>24</sup>. En lo que se refiere a la PCR de *Aspergillus*, y a diferencia del paciente oncohematológico, la experiencia en población infantil sin neutropenia es mínima.

Una herramienta muy prometedora para el diagnóstico de CI en niños es la técnica T2 de visualización en resonancia magnética (T2MR). Al igual que en los pacientes adultos, los resultados preliminares obtenidos en niños, tanto con neutropenia como con otra inmunodeficiencia, muestran que puede mejorar la sensibilidad del hemocultivo. Dicha técnica utiliza unos cartuchos automatizados en los que se introduce un pequeño volumen de sangre y mediante una combinación de tecnología de resonancia magnética en T2 y amplificación de ADN puede identificar las cinco especies más frecuentes de *Candida*; mejora la rapidez y la sensibilidad de los hemocultivos tanto en la candidemia como en la CI profunda<sup>8</sup>.

Las pruebas de imagen son fundamentales en la población infantil con IFI tanto en la evaluación diagnóstica como en la respuesta terapéutica. El estudio de extensión es obligado en el manejo de la IFI en niños<sup>27</sup>. En neonatos es fundamental completarlo con una ecografía cerebral y abdominal, observación del fondo de ojo y una punción lumbar por la alta frecuencia de diseminación<sup>43</sup>. En otros pacientes inmunodeprimidos hay que individualizar, pero la ecografía abdominal y la observación del fondo de ojo suelen completar el estudio. En la AI, la radiografía de tórax es la prueba inicial, a la que debe seguir siempre una TC torácica. Los resultados de estas pruebas de imagen son aún más inespecíficos que en los pacientes adultos<sup>6,58</sup>. La sensibilidad de la radiografía de tórax es mayor en otras situaciones de inmunodepresión, incluidas las IP, que en el paciente pediátrico con neutropenia. Además de las imágenes de tórax, puede ser necesaria la evaluación de otras localizaciones como los senos paranasales, el abdomen y el SNC.

## Tratamiento

**A) Paciente oncohematológico.** El tratamiento empírico está indicado en pacientes de alto riesgo de IFI con neutropenia febril prolongada ( $\geq 96$  h) que no responden a la terapia con antibióticos de amplio espectro. En cuanto a la duración, el tratamiento antifúngico empírico deberá continuarse hasta 72 h después de la resolución de la neutropenia. Respecto a la elección de la terapia, dependerá de la profilaxis antifúngica que se esté realizando. Si se recibe profilaxis antifúngica con actividad contra hongos filamentosos, lo razonable es cambiar a otra clase de fármaco antifúngico, aunque no hay estudios comparativos aleatorizados. Los fármacos con indicación de tratamiento empírico de IFI en niños son la caspofungina y la anfotericina B liposomal (AmB-L). Hay pocos estudios aleatorizados en esta población sobre el tratamiento antifúngico empírico. El primero lo publicaron Prentice et al.<sup>45</sup> hace dos décadas y en él comparaban la anfotericina B desoxicolato (AmB-D) con la AmB-L. La AmB-L resultó más eficaz, aunque las diferencias

no eran significativas, y menos tóxica. Posteriormente, Maertens et al.<sup>34</sup> realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en niños, la mayoría con leucemia aguda o TPH, en el que comparaban la AmB-L en dosis de 3 mg/kg/día con la caspofungina (70 mg/m<sup>2</sup>/día el primer día y después 50 mg/m<sup>2</sup>/día). La eficacia del tratamiento fue del 32 y el 46%, respectivamente, pero las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, hay que destacar el aumento de infecciones de brecha que se ha descrito con el uso de la caspofungina en niños con cáncer y receptores de TPH<sup>39</sup>.

El tratamiento antifúngico empírico conlleva el sobretratamiento de algunos pacientes que no lo necesitarían, con el consiguiente aumento de la toxicidad y la posibilidad de aparición de resistencias. Se ha intentado extrapolar el modelo de tratamiento anticipado empleado en la infección por citomegalovirus a la infección fúngica. La experiencia del tratamiento anticipado en adultos basado en la detección de GM en sangre y la realización de una TC pulmonar muestra que la supervivencia es similar a la registrada con la terapia empírica, pero aumentan las infecciones de brecha con el tratamiento anticipado<sup>11</sup>.

En un estudio aleatorizado con 149 niños con neutropenia febril de alto riesgo (73 con tratamiento empírico y 76 con anticipado), en el que 32 (42%) en el grupo de tratamiento anticipado recibieron terapia antifúngica, la mortalidad relacionada con IFI fue la misma en ambos grupos (3%,  $p = 0,97$ ), así como el porcentaje de niños con IFI (12%,  $p = 0,92$ ) y el número de días de fiebre (nueve días,  $p = 0,76$ )<sup>50</sup>. Sin embargo, aunque la terapia antifúngica anticipada fue tan eficaz como la empírica en este grupo de niños con cáncer y neutropenia febril, no se incluyeron pacientes de muy alto riesgo, como los receptores de TPH alogénico, por lo que hay que ser precavido a la hora de adoptar de forma universal el tratamiento anticipado para IFI en población pediátrica.

En el tratamiento dirigido de la IFI la complejidad es aún mayor en el niño que en el adulto por la menor información disponible y las limitaciones en el uso de pruebas diagnósticas y de fármacos antifúngicos en la edad pediátrica. La elección de la estrategia antifúngica más apropiada depende de la edad del paciente, su situación inmunitaria, la disfunción de órganos diana (riñón, hígado o SNC), la administración de otros fármacos con potenciales interacciones, la especie fúngica causal y el perfil de sensibilidad a los medicamentos antifúngicos de esta.

La información sobre las propiedades farmacocinéticas de los fármacos antifúngicos en pediatría es limitada, aunque está aumentando en los últimos años. Así, el medicamento antifúngico del que se tiene la mayor experiencia es la AmB-L, de la que hay información en todos los grupos de edad pediátrica, y sus propiedades farmacocinéticas resultan similares a aquellas descritas en el paciente adulto. La AmB-L tiene un amplio espectro de actividad antifúngica y una acción fungicida. Al no ser metabolizada por el hígado carece de interacciones farmacológicas importantes<sup>20</sup>, lo que la convierte en una parte esencial del arsenal terapéutico antifúngico. Además, el hecho de que la AmB-L tiene efectos inmunomoduladores que pueden tener cierto papel en la lucha contra la IFI, que cursa con un importante componente inflamatorio que no toleran los pacientes, supone un motivo más para su uso<sup>1</sup>. En la [tabla 2](#) aparecen los tratamientos de primera línea indicados en las IFI más habituales (adaptada del trabajo de Groll<sup>19</sup>).

**B) Otros pacientes pediátricos inmunodeprimidos.** En otros pacientes de riesgo hay mucha menos información de manejo y tratamiento de la IFI que en el niño con neutropenia, de ahí la gran variabilidad en la práctica clínica entre centros<sup>14</sup>. Aunque hay varias guías de tratamiento de CI<sup>53</sup> en adultos, niños de UCIP y neonatos, solamente la de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) se refiere específicamente al paciente pediátrico<sup>23</sup>. Las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), centradas básicamente en adultos, recomiendan la misma aproximación terapéutica en el paciente pediátrico según

**Tabla 3**  
Recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de la infección fúngica invasiva en el paciente pediátrico

Biomarcadores/Técnicas moleculares	Considerar no realizar la detección de galactomanano (evidencia moderada, recomendación débil). No analizar la presencia de 1,3-β-D-glucano (evidencia baja, recomendación fuerte).
Técnicas de imagen	No realizar PCR de sangre (evidencia moderada, recomendación fuerte). Realizar TC pulmonar (evidencia baja, recomendación fuerte). Considerar realizar una prueba de imagen abdominal en los pacientes sin síntomas o signos localizados (evidencia baja, recomendación débil). Considerar no realizar de forma rutinaria TC de los senos en pacientes sin síntomas de sinusitis (evidencia baja, recomendación débil).

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TC: tomografía axial computarizada.

los datos existentes respecto a los diferentes fármacos, sus dosis y farmacocinética a diferentes edades<sup>43</sup>.

El tratamiento empírico se considera la mejor opción en el paciente pediátrico crítico con factores de riesgo de CI. Aunque el tratamiento empírico está bien establecido en el niño con neutropenia, existe muy poca información en niños de UCIP. Las guías IDSA recomiendan comenzar el tratamiento antifúngico empírico en los pacientes de UCIP cuando el estado es crítico, con signos clínicos de shock y causa no identificada de fiebre<sup>43</sup>. Las guías ESCMID reconocen la falta de datos en pediatría, por lo que no establecen recomendación alguna<sup>23</sup>. La administración de una equinocandina se considera la opción terapéutica de elección y, como alternativa, puede administrarse 3–5 mg/kg/día de AmB-L<sup>43</sup>, o fluconazol a dosis de carga de 12 mg/kg, seguido de 6 mg/kg/día<sup>53</sup>.

El tratamiento dirigido del niño con CI en UCIP debe seguir los mismos principios que para el resto de los pacientes, con un diagnóstico temprano y retirada de la posible fuente de la infección. Como en la mayoría de los casos, el CVC es el foco más probable y su retirada debe hacerse lo antes posible. Todas las guías coinciden, además de en el control de los factores de riesgo subyacentes, en la evaluación de la extensión y manejo de la infección profunda, así como en el tratamiento de la candidemia hasta al menos 14 días después de la negativización del hemocultivo<sup>23,43,53</sup>. Si hay afectación específica de un órgano, el tratamiento se prolongará durante un mínimo de cuatro semanas o hasta que pueda asegurarse una resolución completa del foco de la infección por pruebas de imagen o por resección quirúrgica<sup>43</sup>.

En los niños de UCIP, las equinocandinas son de primera elección en el tratamiento de la CI, tanto en el paciente sin inmunodeficiencias como en el inmunodeprimido. La caspofungina y la micafungina están aprobadas por la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) en población infantil. La dosis recomendada de caspofungina es de 70 mg/m<sup>2</sup>, como dosis de carga, seguida de 50 mg/m<sup>2</sup>/día, mientras que la de micafungina es de 2 a 4 mg/kg/día. Se conoce la farmacocinética de la anidulafungina a diferentes edades y la dosis recomendada es 0,75 a 1,5 mg/kg/día, con la que se alcanzan concentraciones comparables a las dosis de 50 y 100 mg, respectivamente, de los pacientes adultos<sup>12</sup>. La AmB-L se considera una alternativa terapéutica a dosis de 3 a 5 mg/kg/día<sup>43</sup>. El fluconazol es también una alternativa, pero solo en infecciones con aislamientos sensibles en el paciente pediátrico sin neutropenia, no en estado crítico y sin la administración previa de azoles. En los pacientes estables con aislamientos de *Candida* sensibles el fluconazol se emplea con frecuencia para la desescalada del tratamiento de CI tras cinco a siete días<sup>53</sup>.

No hay evidencia del beneficio del tratamiento empírico en los estudios controlados de neonatos de riesgo, si bien es una práctica común en las unidades pediátricas donde no se hace profilaxis con fluconazol en prematuros extremos. Algunos estudios observacionales han documentado una mejoría en la supervivencia en los neonatos de riesgo tratados empíricamente con AmB-D, mientras que otros no han encontrado diferencias en la mortalidad o el desarrollo neurocognitivo<sup>2</sup>. En ausencia de profilaxis sistémica puede plantearse el tratamiento empírico en el prematuro extremo de riesgo cuando hay sospecha de infección que justifique la realización de un hemocultivo, si la edad gestacional es de 25 semanas o inferior y existe trombocitopenia, o si la edad gestacional es de 25 a 27 semanas y se han administrado antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación o un carbapenem<sup>2</sup>.

Respecto al tratamiento dirigido en neonatos, aunque las guías IDSA contemplan el uso de 1 mg/kg/día de AmB-D por su mejor tolerancia en niños y amplia experiencia<sup>43</sup>, en Europa, se considera de elección la AmB-L a dosis altas (2,5 a 7 mg/kg) por la frecuente afectación meníngea<sup>23</sup>, junto a la experiencia clínica y efectividad demostrada<sup>12</sup>. En general, el tratamiento de elección de la meningitis por *Candida* en niños de cualquier edad es la AmB-L por su mejor penetración en el SNC y su acumulación en el parénquima cerebral<sup>12</sup>. En ausencia de una profilaxis previa con azoles, el fluconazol se considera una alternativa en el tratamiento de la CI en los neonatos. La dosis recomendada es de 12 mg/kg/día de fluconazol tras una dosis de carga de 25 mg/kg<sup>53</sup>. La única equinocandina con aprobación en neonatología y experiencia en prematuros es la micafungina, que es bien tolerada, si bien su menor penetración en el SNC supone una desventaja. Para tratar adecuadamente la CI en neonatos, incluidos los prematuros, se requieren dosis mucho más elevadas que las equivalentes en niños mayores y adultos, debiendo llegar hasta 4 a 10 mg/kg, con aumento a 10 a 15 mg/kg si hay afectación del SNC<sup>12</sup>.

El fármaco antifúngico de elección en el tratamiento de la AI en el paciente pediátrico mayor de dos años continúa siendo el voriconazol, salvo en aquellos que desarrollan AI durante la profilaxis con azoles, en quienes es de elección la AmB-L, al igual que en el menor de dos años<sup>58</sup>. Las recomendaciones de tratamiento se basan sobre todo en la experiencia en el infante oncohematológico, como se muestra en la tabla 2. En niños con EGC se debe intentar llegar al diagnóstico etiológico y determinar la sensibilidad antifúngica. El posaconazol podría ser efectivo en niños con AI refractaria porque muestra actividad también contra *A. nidulans*, que puede ser resistente al voriconazol<sup>58</sup>.

## Profilaxis

Tanto en niños oncohematológicos como en aquellos sin neutropenia con alto riesgo de IFI debe considerarse la profilaxis primaria. Habitualmente está indicada en niños oncohematológicos tratados con quimioterapia o receptores de TPH con neutropenia prolongada, con la recomendación de que incluya actividad contra los hongos filamentosos en situaciones de alto riesgo.

En prematuros extremos, aunque controvertido, se recomienda la profilaxis en aquellos con un peso inferior a 1.000 g que se encuentren en unidades con una prevalencia de infección por *Candida* por encima del 5%<sup>23,43</sup>. En unidades con valores de prevalencia inferiores al 5% la profilaxis debería individualizarse y considerarse solo en aquellos con un peso inferior a los 1.000 g que requieran CVC y un tratamiento antibiótico prolongado<sup>47</sup>. La profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de colonización y CI, si bien no se han observado diferencias en la mortalidad y el neurodesarrollo<sup>10</sup>. Se recomienda una dosis baja (intravenosa u oral) de 3 a 6 mg/kg de fluconazol dos veces por semana durante las seis primeras semanas. Es una estrategia segura y bien tolerada. Aunque se han descrito

aislamientos de *Candida* con una sensibilidad disminuida al fluconazol, su uso en profilaxis no se ha asociado de forma consistente con el desarrollo de resistencias a los azoles tras su administración prolongada, si bien se requiere una vigilancia continua<sup>47</sup>. En niños de UCIP, por el contrario, la profilaxis frente a IFI no está habitualmente indicada. A diferencia de lo que ocurre con los pacientes adultos, no hay *scores* de predicción de IFI validados para estos individuos, lo que dificulta la recomendación sobre el tipo de pacientes que se beneficiarían de la profilaxis, debiendo considerarse si coexisten varios factores de riesgo asociados<sup>47</sup>. En pacientes con IP, la profilaxis antifúngica dependerá del tipo de IP y del grado de inmunosupresión. La inmunodeficiencia combinada grave y la EGC requieren siempre profilaxis contra hongos filamentosos.

## Conclusiones

Ante la dificultad de encontrar biomarcadores fiables en la población pediátrica con alto riesgo de IFI, el tratamiento anticipado no resulta seguro y supone un aumento del riesgo de IFI. Sería importante describir nuevos marcadores en niños que permitieran predecir, de manera segura, el riesgo de padecer una IFI. Los fármacos indicados para el tratamiento antifúngico empírico de la IFI en niños son la AmB-L y la caspofungina. La elección dependerá de la profilaxis antifúngica empleada y de la toxicidad, sin olvidar que la caspofungina está asociada a más infecciones de brecha.

La creación reciente del *Pediatric Fungal Network* (PFN) (<http://pfn.pediatrics.duke.edu>)<sup>57</sup> tiene el objetivo de resolver las dificultades diagnósticas de la IFI en población infantil. Su primera meta es mejorar el conocimiento de la IFI en estos pacientes e identificar las peculiaridades específicas de este grupo de edad a través de una red coordinada de investigación científica.

## Financiación

La publicación de este artículo ha sido financiada por Gilead. Gilead no ha intervenido o influenciado en el contenido del mismo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Girmenia C, Luppi M, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) at beginning of its third decade of clinical use. *J Chemother*. 2017;29:131–43.
- Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112:543–7.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD. 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.
- Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J*. 2016;6:e382.
- Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J, Garnacho-Montero J, Salavert M, Muñoz P, et al. Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:1–10.
- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008;121:e1286–94.
- Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, Morreale G, Lanino E, et al. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1068–73.
- Cendejas-Bueno E, Falces-Romero I, Laplaza-González M, Escosa-García L, Schuffelmann-Gutiérrez C, Romero-Gómez MP, et al. Candidemia diagnosis with T2 nuclear magnetic resonance in a PICU: A new approach. *Pediatr Crit Care Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002548> (en prensa).
- Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol*. 2017;99:240–8.
- Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD003850.
- Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suárez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1042–51.
- Downes KJ, Fisher BT, Zane NR. Administration and dosing of systemic antifungal agents in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2020;22:165–88.
- Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:621–9.
- Ferreras-Antolín L, Sharland M, Warris A. Management of invasive fungal disease in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:S2–6.
- Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7:191–8.
- Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3134–41.
- Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, Lewis RE, Rytting M, Marom EM, et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: a 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1:125–35.
- Goudjil S, Kongolo G, Dusol L, Imestouren F, Cornu M, Leke A, et al. (1-3)-beta-D-glucan levels in candidiasis infection in the critically ill neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:44–8.
- Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECLIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014;15:e327–40.
- Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, Adler-Moore J, Lewis RE, Brüggemann RJM. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2019;68:S260–74.
- Henriet SS, Verweij PE, Warris A. *Aspergillus nidulans* and chronic granulomatous disease: a unique host-pathogen interaction. *J Infect Dis*. 2012;206:1128–37.
- Hol JA, Wolfs TF, Bierings MB, Lindemans CA, Versluis AB, De Wildt A, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:95–101.
- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:38–52.
- Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(S1):S32–44.
- Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017;28:386–92.
- Jordan I, Balaguer M, López-Castilla JD, Belda S, Shuffelman C, Garcia-Teresa MA. Per-species risk factors and predictors of invasive *Candida* infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e187–93.
- Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:S22–31.
- King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:S12–21.
- King J, Henriet SSV, Warris A. Aspergillosis in chronic granulomatous disease. *J Fungi (Basel)*. 2016;2:15.
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, 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*. 2017;35:2082–94.
- Lehrnbecher T, Ethier MC, Zaoutis T, Creutzig U, Gamis A, Reinhardt D, et al. International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;147:125–8.
- Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan  $\beta$ -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;63:1340–8.
- Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2020;16:1–17.
- Maertens J, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. 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.
- Maertens J, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1329–36.



36. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:e216–8.
37. Moll M, Jongste JC, Van Westreenen M, Merkus PJFM, De Vries AHC, Hop WCJ, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:789–96.
38. Montagna MT, Coretti C, Lovero G, De Giglio O, Montagna O, Laforgia N, et al. Diagnostic performance of 1-3-beta-D-glucan in neonatal patients with candidemia. *Int J Mol Sci*. 2011;12:5871–7.
39. Morris SK, Allen UD, Gupta S, Richardson SE. Breakthrough filamentous fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant and oncology patients receiving caspofungin. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012;23:179–82.
40. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2020;189:607–24.
41. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(S1):S3–11.
42. Pana ZD, Kotzadamis D, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care unit: More challenges. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1309–11.
43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L. Clinical Practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
44. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009;27:3849–54.
45. Prentice HG, Hann IM, Herbrecgt R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1997;98:711–8.
46. Ramos JT, Villar S, Bouza E, Bergon-Sendin E, Perez Rivilla A, Collados CT, et al. Performance of a quantitative PCR-based assay and beta-D-glucan detection for diagnosis of invasive candidiasis in very-low-birth-weight preterm neonatal patients (CANDINEO Study). *J Clin Microbiol*. 2017;55:2752–64.
47. Ramos JT, Romero CA, Belda S, Candel FJ, Carazo Gallego B, Fernández-Polo A, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:410–25.
48. Rubio P, Sevilla J, Gonzalez Vicent M, Lassaletta A, Cuenca-Estrella M, Díaz MA. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:642–6.
49. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer*. 2004;101:1677–84.
50. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2860–6.
51. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110:3532–9.
52. Taira CL, Okay TS, Delgado AF, Ceccon ME, De Almeida MT, Del Negro GM. A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:406.
53. Vasileiou E, Apsemidou A, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Curr Med Mycol*. 2018;4:228–33.
54. Villarreal M, Avilés CL, Silva P, Guzmán AM, Poggi H, Alvarez AM, et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:816–21.
55. Walsh TJ, Schaufele RL, Sein T, Gea-Banacloche J, Bishop M, Bethesda MD, et al. Reduced expression of galactomannan antigenemia in patients with invasive aspergillosis and chronic granulomatous disease or Job's syndrome. Program and Abstracts of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2002:24–7.
56. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive candidiasis in infants and children: Recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:1–9.
57. Warris A, European Paediatric Mycology Network (EPMYn). The European Paediatric Mycology Network (EPMYn): Towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10:7–9.
58. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1096–113.
59. Warris A, Pana ZD, Oletto A, Lundin R, Castagnola E, Lehrnbecher T. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: An 11-year multinational retrospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:114–20.
60. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232–9.
61. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006;117:711–6.
62. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e38–45.