

**CARACTERIZACIÓN DE LAS CANDIDEMIAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS (0 A 18 AÑOS) EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO
NIVEL ENTRE ENERO DE 2010 Y DICIEMBRE DE 2014**

DIANA CAROLINA MEDINA RAMOS

LAURA ROSA MENDOZA ROSADO

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
BOGOTÁ D.C. 2015**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
DIVISIÓN DE POSTGRADOS Y FORMACIÓN AVANZADA
POSTGRADO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS CANDIDEMIAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS (0 A 18 AÑOS) EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO
NIVEL ENTRE ENERO DE 2010 Y DICIEMBRE DE 2014**

LINEA DE INVESTIGACION:

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA UNIVERSIDAD EL
BOSQUE**

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

**DIANA CAROLINA MEDINA RAMOS
LAURA ROSA MENDOZA ROSADO**

ASESOR TEMÁTICO:

MARTHA ISABEL ÁLVAREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

ANA MARCELA CORREDOR

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN.....	8
2	MARCO TEÓRICO	10
2.1	GENERALIDADES	10
2.2	DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y FISIOPATOLOGÍA.....	11
2.3	EPIDEMIOLOGÍA.....	12
2.4	FACTORES DE RIESGO.....	14
2.5	PRESENTACIÓN CLÍNICA	17
2.6	DIAGNÓSTICO.....	19
2.7	MANEJO.....	21
3	PROBLEMA	26
3.1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
4	JUSTIFICACIÓN	27
5	OBJETIVOS.....	28
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	28
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
6	METODOLOGÍA.....	29
6.1	TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	29
6.2	POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA.....	29
6.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN	29
6.4	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO.....	30
6.5	TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	37
7	PLAN DE ANÁLISIS.....	38
8	ASPECTOS ÉTICOS	38
9	CRONOGRAMA	39
10	PRESUPUESTO Y PERSONAL.....	39
11	RESULTADOS	40
12	DISCUSIÓN.....	53
13	CONCLUSIONES	57
14	REFERENCIAS.....	58
15	ANEXOS.....	63

LISTADO DE TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR ANTECEDENTES DEL PACIENTE	41
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR FACTORES DE RIESGO.....	43
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ESPECIE DE CANDIDA.....	44
TABLA 4. PERFIL DE SENSIBILIDAD AL FLUCONAZOL	45
TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO AL TRATAMIENTO	47
TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXÁMENES DE EXTENSIÓN Y COMPLICACIONES.....	48
TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR ESPECIE DE CÁNDIDA	52

LISTADO DE FIGURAS

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR SEXO Y GRUPO DE EDAD.....	40
GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR DÍAS DE ESTANCIA.....	40
GRÁFICO 3. POBLACIÓN CON CATÉTER CENTRAL DURANTE EL ESTUDIO.....	42
GRÁFICO 4. ESPECIE DE CANDIDA POR GRUPO DE EDAD.....	45
GRÁFICO 5. PROMEDIO DE DÍAS DE TRATAMIENTO POR ANTIFÚNGICO	46
GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DE 8 COMPLICACIONES POR ESPECIE DE CANDIDA AISLADA.....	48
GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DE CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VERSUS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE (N=35) POR ESPECIE DE CANDIDA AISLADA	49
GRÁFICO 8. SIEMBRAS FÚNGICAS POR CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE(N=35)	50
GRÁFICO 9. CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VERSUS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE (N=35) Y RETIRO DE CATÉTER	50
GRÁFICO 10. MORTALIDAD (N=13) O NO (N=36) DE ACUERDO A RETIRO DE CATÉTER O NO RETIRO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.	51
GRÁFICO 11. MUERTE DE ACUERDO A ESPECIE DE CANDIDA AISLADA	51

RESUMEN

Objetivo: Se describen las características de las candidemias presentadas en el hospital pediátrico de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) entre enero de 2010 y diciembre de 2014.

Diseño: Se realizó un estudio observacional descriptivo.

Lugar: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Población: Fueron incluidos todos los pacientes en edad pediátrica (< 18 años) que estuvieron hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre enero de 2010 y diciembre de 2014 y que desarrollaron un episodio de candidemia durante la estancia hospitalaria.

Intervención: No se realizó ninguna intervención.

Resultados: En el periodo de estudio se documentaron 49 episodios de candidemia en la institución. La mediana de edad de la población fue de 7 meses. En el 71.4% de los episodios se documentó la infección por *Candida no albicans*, siendo la especie predominante, *Candida parapsilosis* (40.8%) y presentando más del 90% de dichos aislamientos sensibilidad al fluconazol. El 28,5% y 16,3% de los pacientes presentaron candidemia persistente y siembras fúngicas, respectivamente.

Conclusiones: Los episodios de candidemia siguen una distribución por especies similar a lo descrito a nivel mundial, en donde las especies de *Candida no albicans* constituyen los principales aislamientos.

1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas representan en la actualidad un importante problema de salud pública. En los últimos años, el número de episodios de sepsis por hongos ha aumentado, siendo *Candida spp.* el principal agente aislado (1).

Adicionalmente, se han documentado cambios en la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de *Candida spp.* Existen cinco especies que ocasionan el 92% de los casos de candidemia (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, y *C. krusei*), de las cuales, si bien *Candida albicans* sigue siendo la más frecuente, en forma global su aislamiento está descendiendo, a diferencia de *C. Parapsilosis* y *C. Tropicalis*, cuya frecuencia se incrementa, mientras que *C. glabrata*, y *C. krusei* se mantienen estables (2).

La candidemia es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes en estado crítico. Se ha asociado con una estancia hospitalaria prolongada, elevados costos al sistema de salud y una tasa de mortalidad variable según el grupo etéreo, 15-35% para adultos y 10-15% para neonatos (2). Dicha tasa de mortalidad está claramente correlacionada con un retraso en el inicio del tratamiento antifúngico apropiado, ya sea porque nunca fue sospechada la infección y por tanto no se inicia el tratamiento, o si se inicia porque se hace en una forma tardía o con un medicamento inefectivo. Se estima un costo hospitalario elevado hasta \$92.000 en población pediátrica (2)

En Latinoamérica, hay poca información con relación a las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes pediátricos con Candidemia. En un estudio de vigilancia realizado en 8 países latinoamericanos (incluida Colombia) entre Noviembre 2008 y

Octubre 2010, el 40% de los pacientes con candidemia fueron menores de 18 años con una incidencia estimada en 0.98/1000 admisiones, siendo *C. albicans* la principal especie aislada seguida por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. Guillermondii*, y describiendo una tasa de mortalidad general del 31% (3).

En Colombia, se han publicado dos estudios realizados en adultos y niños en diferentes periodos de tiempo, 2004-2008 (4) y 2008-2009 (5). Ambos estudios coinciden en que la incidencia y prevalencia de candidemia es significativamente mayor que la descrita a nivel mundial; *Candida albicans* continúa siendo la principal especie aislada pero hay un incremento de las especies no *albicans*.

Teniendo en cuenta que no existen datos recientes en los últimos cinco años a nivel local de la frecuencia de aislamiento y perfil de sensibilidad a los antifúngicos de las diferentes especies de *Candida*, se considera necesario realizar un estudio que caracterice los episodios de candidemia en nuestra población neonatal y pediátrica y con base a estos resultados, realizar modificaciones en el manejo empírico a iniciar en los pacientes con sospecha de candidemia.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son entidades que causan gran morbilidad y mortalidad en la población general, con mayores tasas en pacientes con factores de riesgo conocidos. El germen más frecuente es *Candida spp.*, siendo la candidemia, su presentación habitual tanto en niños como en adultos.

En los últimos 20 años las tasas de incidencia han ido en aumento. *Candida albicans* continúa siendo la especie más frecuentemente aislada; sin embargo, en los últimos años se ha observado un cambio importante en la epidemiología mundial, con incremento de los aislamientos de *Candida* no-*albicans* (1).

Un claro ejemplo es la importancia que ha tomado *Candida parapsilosis* como causa de infecciones serias en pediatría, principalmente en el periodo neonatal (1).

Adicionalmente, las infecciones fúngicas en niños tienen tasas de incidencia en aumento, estrechamente relacionadas con el mayor número de pacientes con factores de riesgo, como lo son niños con cáncer y trasplante (3,6).

De esta manera, la candidemia ocupa actualmente un lugar importante, siendo la tercera causa en pediatría de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter en Estados Unidos y Europa (1).

En la población pediátrica, a menor edad existe mayor riesgo de infección por *Candida spp.* por lo que el periodo neonatal es la población más vulnerable. Luego de éste existen factores de riesgo relacionados con las enfermedades que requieren tratamiento inmunosupresor favoreciendo episodios de mucositis severa y neutropenia. La frecuencia

global de candidiasis invasiva en niños con cáncer o trasplante de médula ósea es 8 - 10%, según reportes recientes en Latinoamérica (3).

Dada la importancia de las micosis invasoras, sobre todo en población de alto riesgo por enfermedades de base, y sumado a la epidemiología cambiante de los aislamientos con aumento de tasas de resistencia a azoles y mayor aislamiento de *Candida no-albicans* en el medio hospitalario, el estudio de la epidemiología de cada institución cobra gran importancia, dado que de conocer las especies y su patrón de resistencia va a depender el manejo que se instaure de forma empírica, mientras que se obtiene la tipificación del germen (3).

2.2 DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y FISIOPATOLOGÍA

La candidiasis es considerada una micosis oportunista, producida por un hongo saprófito, que en condiciones normales no genera enfermedad. Su agente etiológico, pertenece al género *Candida spp.*, que incluye múltiples especies, de las cuales se conocen aproximadamente 200, pero solo algunas son reconocidas como patógenas en humanos, dentro de las cuales encontramos: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. ciferrii*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, entre otras (7).

Para que se presente la enfermedad se requiere una alteración en algún punto de la inmunidad del hospedero; dicha inmunidad comprende un componente innato y uno adaptativo.

Se mencionan a continuación brevemente los pasos de defensa en la inmunidad de un huésped inmunocompetente, con el fin de correlacionarlo con los factores predisponentes a desarrollar una infección invasora que se describirán más adelante (8).

La inmunidad innata, comprende las barreras físicas como piel y mucosas intactas, que podrían verse alteradas por mecanismos externos como accesos vasculares o lesiones en piel.

Una vez el microorganismo atraviesa esta primera barrera, las células de la inmunidad innata que tienen receptores para facilitar la unión al hongo (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas) reconocen sus PAMPs (Patrones moleculares asociadas a patógeno); los receptores más importantes en el reconocimiento son los receptores de tipo Toll (TLR) especialmente tipo 2 y 4, los receptores de tipo manosa y la dectina1.

Todo esto para que las células fagocíticas instauren sus procesos oxidativos que incluyen la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, que acabarán en la lisis del microorganismo y la generación de interleuquinas (IL) proinflamatorias que inicien el estímulo de la respuesta adaptativa, principalmente de células T, a través de citoquinas de la línea IL12/ IFN γ . Las células dendríticas son el principal puente entre la respuesta inmune innata y adaptativa (8).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología ha sido bien descrita en Norteamérica y Europa. La incidencia global de candidemia reportada es de 1 a 8 casos por 100.000 habitantes; sin embargo, las cifras varían mucho entre los grupos poblacionales. España y en general Europa muestran tasas de 8,1 casos por 100.000 habitantes (2) mientras que en Latinoamérica un estudio realizado en Brasil reportó en el 2006 tasas tan altas como 249 casos por 100.000 habitantes (9).

La distribución por especies también es variable entre los diferentes reportes. Aunque *C. albicans* sigue siendo la especie causante del mayor número de candidemias, hay un

marcado aumento en los aislamientos de *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, hecho que tiene gran importancia por la susceptibilidad disminuida de éstos microorganismos a los antifúngicos de primera línea como son los azoles y las equinocandinas, respectivamente. (1,2,9)

Un reporte reciente en Brasil, que describe los aislamientos en un hospital pediátrico durante un periodo de cuatro años, reporta una alta tasa de aislamientos de *Candida* no *albicans* con un recuento del 63.55% del total de aislamientos (10).

Es importante mencionar que en Estados Unidos y Europa se ha reportado un aumento de las tasas de incidencia de *C. glabrata*, a diferencia de países puntuales como España y Brasil donde el incremento más marcado es de aislamientos de *C. parapsilosis* (1).

Existen diferencias también entre los grupos etáreos de forma que *C. albicans* y *C. parapsilosis* aportan la gran mayoría de episodios de fungemia en el periodo neonatal, y el riesgo de infección por ésta última especie disminuye con la edad. Por el contrario, *C. glabrata* y *C. Krusei*, con resistencia intrínseca a azoles, raramente son encontradas en neonatos (2).

En un reporte para Latinoamérica, en el que se realizó vigilancia de los episodios de candidemia en 20 centros de siete países, se documentaron 672 episodios de candidemia. De éstos, 297 (44.2%) correspondieron a población pediátrica y 23.7% ocurrieron en menores de un año. En dicho reporte se describe una incidencia de 1.18 casos por 1.000 admisiones, con tasas variables entre los países, siendo Colombia la de mayor incidencia reportada con 1.96 casos por 1.000 admisiones, siendo importante resaltar que únicamente se contaba con el número de admisiones de un hospital entre los cuatro que aportaron datos,

por lo que ésta incidencia podría no ser precisa. En general, los aislamientos predominantes fueron *C. albicans* (37.6%), *C. parapsilosis* (26.5%) y *C. tropicalis* (17.6%), responsables del 80% de las infecciones totales. En este estudio Latinoamericano se encontraron tasas mucho más bajas de algunas especies como *C. guilliermondii* (6.5%), *C. glabrata* (6.3%) y *C. krusei* (2.7%), en comparación con reportes europeos.

Las tasas de resistencia fueron bajas (6.5% a fluconazol) y la sobrevida a 30 días fue menor en pacientes de los extremos de la vida, la más baja para ancianos (37.7%), seguida de neonatos (59.7%).

Un aspecto importante a mencionar es la resistencia de *C. glabrata* a equinocandinas, que actualmente causa preocupación a nivel mundial, por reportes de fallas terapéuticas en cepas con MIC elevados. Para el caso de Latinoamérica, se reportaron dos aislamientos (4,3%) resistentes a anidulafungina; los autores anotan que no es clara la relevancia clínica de tal hallazgo, sin embargo, sugieren al clínico estar alerta ante la posibilidad de fallas terapéuticas en nuestra población (11). En estudios previos ya se había reportado menor tasa de éxito en el manejo de infecciones invasivas por *C. glabrata*, con aumento en las tasas de mortalidad específicamente para pediatría en comparación con otras especies (12).

2.4 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para infección fúngica invasora han sido bien descritos en adultos. En niños, los principales factores de riesgo del huésped son las enfermedades que requieren tratamiento inmunosupresor agresivo, dentro de las cuales se encuentra la leucemia mieloide aguda (LMA) en quimioterapia de inducción, episodios de recaída de leucemia

linfoide aguda (LLA) o linfoma no-Hodgkin, así como pacientes en estado postrasplante alogénico de médula ósea y estadios avanzados o recidiva de tumores sólidos (3).

Factores de riesgo adicionales descritos en múltiples series incluyen el uso de catéter venoso central (CVC), estancia prolongada en UCI, nutrición parenteral total y cursos prolongados de antibióticos de amplio espectro y corticoides; en algunos reportes se menciona el antecedente de una bacteriemia como factor de riesgo, posiblemente relacionado más con el uso de terapia antibiótica prolongada (13).

El periodo neonatal es una etapa importante de riesgo para infección fúngica como se describió anteriormente, siendo bien conocida su incidencia en aumento (0.57% - 1.28% de admisiones a UCIN). Los recién nacidos (RN) de peso menor a 1500 gramos son un grupo aún más vulnerable, con tasas de incidencia mucho mayores (4.8% - 7.0% de las admisiones) en quienes adicionalmente la mortalidad es mucho mayor oscilando de un 10.2% a 43%, por lo que para esta población los factores de riesgo y las indicaciones de profilaxis y tratamiento antifúngico empírico están mejor definidos.

Dentro de factores de riesgo conocidos para el periodo neonatal se conoce el uso de CVC, enterocolitis necrozante, cirugía gastrointestinal, nutrición parenteral, uso de cefalosporinas de tercera generación o antibioticoterapia de amplio espectro. Un estudio multicéntrico prospectivo encontró en el análisis univariado que el único factor de riesgo significativo para candidiasis era la presencia de enterocolitis necrozante (14).

La población de neonatos de mayor peso y lactantes no ha sido ampliamente estudiada en factores de riesgo específicos, por lo que existen muchas dudas en cuanto a si se requiere uso de antifúngicos profilácticos y el momento de instaurar una terapia empírica. Se han

realizado algunos estudios, en los cuales la edad mayor a 7 días de vida, el parto vaginal, la exposición a antibióticos de amplio espectro, el uso de CVC y la trombocitopenia con recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$, fueron factores de riesgo de candidiasis en ésta población, sin embargo se observó una pobre sensibilidad y bajo valor predictivo positivo. En un estudio multicéntrico, retrospectivo en un periodo de 10 años, la combinación del uso de antibioticoterapia de amplio espectro y la trombocitopenia, representó el mejor coeficiente de probabilidad positiva (15).

Por último, es importante tener en cuenta algunos trastornos de la inmunidad congénitos o adquiridos que pueden facilitar la infección fúngica invasora por *Candida spp* y otros hongos, que según el contexto del paciente deben ser estudiados, una vez se hayan valorado los otros factores de riesgo.

Dentro de las inmunodeficiencias primarias (IDP), la Candidiasis Mucocutánea Crónica (CMC) debe ser sospechada en pacientes con infecciones a nivel de mucosa oral, esófago, tracto digestivo, uñas, piel y mucosa genital, principalmente por *Candida albicans*, que se tornan crónicas y que muy ocasionalmente pueden cursar con candidemia; esta puede presentarse sola como una entidad de herencia autosómica dominante o puede verse en el espectro de varias entidades como es el caso de los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés severe combined immunodeficiency) y los pacientes con Síndrome de Hiper IgE de herencia autosómica dominante o mutación DOCK8. Dentro de otras IDP es conocido, que los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica tienen mayor riesgo para desarrollar infección fúngica invasora que la población general mientras que otras IDP menos frecuentes con susceptibilidad a infecciones por *Candida* son los defectos de inmunidad innata como las alteraciones del

Receptor de IL 12 (Susceptibilidad Mendeliana a Micobacterias) y el Déficit de Adhesión Leucocitaria de herencia autosómico recesivo. Dentro de las inmunodeficiencias adquiridas siempre es necesario descartar infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en éstos pacientes (16, 17).

2.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El espectro de la infección por *Candida spp.* es bastante amplio, pudiendo ir desde la infección cutánea o mucocutánea hasta sistémica o profunda donde predomina la candidemia o infección del torrente sanguíneo, pero puede tener otras presentaciones como meningitis, endocarditis o infección del tracto urinario.

Las manifestaciones clínicas de la candidemia son muy variables y van desde signos inespecíficos como fiebre y malestar general hasta choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

En neonatos los síntomas pueden ser sutiles inicialmente, luego aparición de síntomas inespecíficos incluyendo inestabilidad de la temperatura, alteración del estado de conciencia con somnolencia o letargia, apneas, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal, hiperglicemia e intolerancia a la vía oral (18). Adicionalmente, la infección del torrente sanguíneo puede ocasionar siembras a sitios distantes, como sistema nervioso central, pulmón y riñón, riesgo que va aumentado con el número de días de hemocultivos persistentemente positivos y de inmunosupresión, y en cuyo caso la sintomatología puede variar según el órgano afectado.

En pacientes neonatos y lactantes hay mayor incidencia de meningitis, con tasas de hasta 15% luego de un episodio de candidemia. Igualmente se han reportado tasas altas de meningitis en niños con cáncer y candidemia (11% versus a 1% en adultos) (19).

El compromiso oftálmico con coriorretinitis por candidemia cada vez se encuentra en menor frecuencia, sin embargo, siempre debe ser descartado con un examen oftalmológico.

La afectación de órganos sólidos intrabdominales ocurre principalmente en niños con enfermedad oncológica, pero puede darse en cualquier grupo de pacientes, en cuyo caso los niños pueden cursar con sintomatología gastrointestinal como náusea y vómito, y referir dolor en hipocondrio derecho; al examen físico se encontrará hepatoesplenomegalia, por lo que también se recomienda realizar imágenes abdominales en caso de candidiasis invasiva (20).

Puede presentarse endocarditis fúngica, aunque se trata de una forma de presentación rara, descrita hasta en el 5% de pacientes en algunas series, la cual debe ser tomada en cuenta en pacientes con factores de riesgo adicionales como cardiopatía congénita o postoperatorio de cirugía cardíaca, portador de CVC, prematuridad, entre otros.

Algunas siembras menos comunes son en hueso y articulaciones, donde es necesario resaltar que los hallazgos pueden darse incluso semanas después de haber logrado el control de la fungemia.

Por todo lo anterior, ante cualquier episodio de candidemia en periodo neonatal y en niños más grandes, siempre debe realizarse un estudio completo con ecografía abdominal, examen oftalmológico y ecocardiograma y evaluar necesidad de punción lumbar con

estudios de líquido cefalorraquídeo e imágenes de sistema nervioso central (obligatorio en el periodo neonatal) (21).

2.6 DIAGNÓSTICO

En forma reciente, se publicaron una serie de recomendaciones para el diagnóstico de candidemia en Latinoamérica, con el objetivo de brindar la mejor evidencia de los métodos diagnósticos usados para detectar candidemia, la identificación de las especies de *Candida*, y sus pruebas de sensibilidad (22).

El diagnóstico de candidemia puede ser llevado a cabo a través de métodos convencionales como el hemocultivo o la detección de marcadores serológicos como el 1-3-D-glucano (BDG), el manano o anticuerpos antimanano así como por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, Polymerase Chain Reaction), y el inmunoensayo enzimático (ELISA, Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay) para detectar *Candida*.

El estándar de oro para el diagnóstico de la candidemia sigue siendo el hemocultivo, pero presenta como principales limitaciones el tiempo requerido en su proceso (entre 1 a 2 días para el crecimiento del microorganismo y 1 a 2 días adicionales para la identificación de la especie y su sensibilidad antifúngica), y su sensibilidad variable. Existen métodos convencionales (manuales), automatizados y de lisis-centrifugación; de éstos, la técnica de hemocultivo con lisis y centrifugación es el más sensible, pero dado que su realización implica una alta carga de trabajo, un alto costo y tiene tasas de contaminación altas, se considera que los sistemas de hemocultivo automatizados constituyen la mejor opción. Dentro de las pruebas serológicas se encuentran el ensayo 1-3-D-glucano (BDG) y los ensayos de detección de manano y de anticuerpos antimanano pero ante su limitada

experiencia en la población pediátrica, aún no está claro la forma de uso en la práctica diaria (22).

La detección de ácidos nucleicos por PCR ha brindado un método alternativo más rápido y más preciso que el hemocultivo para la detección de especies de *Candida* en las muestras de sangre, pero en el momento no existe una estandarización para este método y no hay pruebas comercialmente disponibles, por lo que esta técnica no puede ser usada para la identificación de los pacientes con candidemia en el momento (22).

Se cuenta además con la realización del estudio histopatológico (biopsia) del sitio comprometido, por medio del cual se puede realizar el diagnóstico definitivo de la infección, tras observar los elementos micóticos típicos del agente.

Adicionalmente, se requiere de un método para la identificación de la especie. Muchos son los métodos que se encuentran disponibles, los cuales podrán ser utilizados según el nivel de complejidad de la institución donde se labore y la complejidad de los pacientes que allí se les preste atención, entre los cuales se encuentran la tinción y examen directo convencional, la identificación mediante la prueba del tubo germinativo o colonias crecidas en medios cromógenos, el panel de identificación de MicroScan Yeast, sistemas comerciales manuales (API 20C y API 32C), sistemas comerciales automatizados (VITEK 2), identificación molecular con PCR, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight (MALDI-TOF) o hibridización fluorescente in situ de ácidos nucleicos peptídicos (Peptid Nucleic Acid-Fluorescent In Situ Hybridization [PNA-FISH]) (22).

2.7 MANEJO

La anfotericina B fue el primer agente empleado en el manejo de infecciones fúngicas invasivas. Sin embargo, sus efectos secundarios llevaron a que posteriormente se desarrollaran los imidazoles (miconazol y ketoconazol), cuya modificación química permitió crear los triazoles, inicialmente fluconazol e itraconazol y posteriormente voriconazol y posaconazol. Los triazoles continúan siendo la elección en la mayoría de infecciones fúngicas, aunque con algunos efectos secundarios gastrointestinales y hepatotoxicidad. Por otra parte las equinocandinas son un grupo nuevo de agentes antimicóticos con un buen perfil de seguridad y para los cuales existen bajas tasas de resistencia (excepto por resistencia intrínseca en *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* y la reciente preocupación de aparición de cepas *C. glabrata* resistentes) y, continúan siendo la terapia de primera línea en cepas de *Candida spp.* resistente a los azoles (*C. krusei* con resistencia intrínseca; *C. glabrata* y *C. tropicalis* con tasas de resistencia en aumento).

Actualmente, varias clases de antimicóticos sistémicos se usan en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo polienos, triazoles y equinocandinas. Cada una de estas clases de antifúngicos presenta perfiles farmacocinéticos y características farmacodinámicas únicas, que van a influir en su acción y en la presentación de efectos adversos.

A continuación se revisan éstos tres agentes antifúngicos haciendo énfasis en la evidencia disponible en el tratamiento de pacientes pediátricos (23).

2.7.1 POLIENOS: ANFOTERICINA B

La anfotericina B deoxicolato o convencional y las tres formulaciones lipídicas disponibles actualmente corresponden a los agentes antifúngicos más antiguos, sin embargo, continúan siendo el estándar de oro para el tratamiento de la mayoría de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo la candidemia (24). Se trata de un fungicida que actúa mediante su unión al ergosterol de la membrana citoplasmática, causando cambios en la permeabilidad de la célula hasta su lisis. Hay evidencia de que la anfotericina B actúa también como agente proinflamatorio, estimulando la respuesta inmune innata, por interacción directa con el TLR 2 y el receptor de CD14, induciendo liberación de citoquinas.

Existen tres formulaciones lipídicas: complejo lipídico (Abelced), anfotericina B de dispersión coloidal (Amphocil y Amphotec) y anfotericina B liposomal [AMB L] (AmBisome); esta última es la más usada en niños (25).

Las guías IDSA (Infectious Diseases Society of America) 2009 avalan su uso en candidemia en pacientes neutropénicos, en cuyo caso se recomienda AMB L, indistintamente a una equinocandinas, ya sea como manejo empírico o terapia definitiva (26). Sin embargo, en las últimas recomendaciones para Latinoamérica, las equinocandinas son la primera opción en éste caso, y solo se avala el uso de AMB L si las equinocandinas no se encuentran disponibles (3).

En especies puntuales como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, las guías IDSA dan AMB L como una alternativa. En neonatos, se recomienda de primera línea anfotericina B convencional en candidiasis invasiva o con compromiso de sistema nervioso central (26).

2.7.2 TRIAZOLES

Los azoles son un grupo amplio de antifúngicos dentro de los cuales se encuentran los de primera generación (Fluconazol e Itraconazol) y los de segunda generación con un mayor espectro de actividad contra mohos y especies de *Candida* resistentes al fluconazol (Voriconazol y Posaconazol).

Actúan mediante la inhibición de la enzima dependiente de citocromo P450 lanosterol-14-alfa-demetilasa, necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, componente vital de la membrana celular de los hongos. A pesar de su mecanismo similar a la anfotericina B, los azoles por el contrario se consideran fungistáticos a las concentraciones alcanzadas a nivel sérico (27).

Las recomendaciones actuales para el uso de triazoles en candidemia, específicamente para Latinoamérica avalan el uso de Fluconazol como primera elección en profilaxis de niños neutropénicos. Sin embargo, para el tratamiento de candidiasis invasiva o candidemia en pacientes neutropénicos la elección continúa siendo una equinocandinas, o en su defecto anfotericina B liposomal y solo podrá hacerse cambio a Fluconazol cuando se tenga aislamiento con sensibilidad a dicho antifúngico y el paciente muestre mejoría clínica y en el conteo de neutrófilos (28).

2.7.3 EQUINOCANDINAS

Los primeros estudios para evaluar la eficacia y seguridad de las equinocandinas en niños, se realizaron en el año 2000. Desde ese momento su uso ha ido en aumento debido a que tienen una eficacia comparable a otros antifúngicos sistémicos, con un buen perfil de

seguridad, atribuible a que el blanco del antifúngico no tiene interacción cruzada con estructuras de las células humanas (6).

Las equinocandinas inhiben de forma no competitiva la 1,3- β -d-glucano sintetasa interfiriendo con la producción del polisacárido 1,3- β -d-glucano de la pared de muchos hongos, lo que lleva a pérdida de la capacidad de la pared de mantener el equilibrio osmótico, con lisis del hongo.

Hasta la fecha la única equinocandinas avalada por la FDA para su uso en niños es la caspofungina, la cual recibió su aval en julio de 2008 para ser usada en niños mayores de 3 meses de edad (6). En Europa la micafungina fue aprobada para su uso en pediatría en abril de 2008 por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de candidemia, candidiasis esofágica y profilaxis antifúngica en niños de mayores a 4 meses de edad y empezó a comercializarse en 2009 (29).

La caspofungina y la micafungina se han evaluado en niños para manejo de candidiasis invasiva demostrando seguridad y eficacia, similar a lo reportado en adultos (30,31).

Una publicación reciente en Latinoamérica, publicada por Latin America Invasive Mycosis Network, sugiere que una equinocandinas (caspofungina o micafungina) debe usarse como primera elección para el manejo de candidiasis invasiva o candidemia en niños (3). La duración de la terapia recomendada es hasta completar 14 días después del primer hemocultivo negativo, con evidencia de resolución clínica de la infección. De acuerdo al aislamiento y sensibilidad del germen, se puede realizar desescalonamiento antifúngico a fluconazol. La misma recomendación es aplicada a niños neutropénicos y no neutropénicos (1).

Aunque no son de primera elección en periodo neonatal, la evidencia disponible en neonatos sugiere que la micafungina y caspofungina son eficaces en el manejo de candidiasis invasiva habiéndose descartado compromiso de SNC, por su pobre penetración y eficacia desconocida en dicho sistema (32, 33). Aunque los datos son escasos, los estudios realizados hasta la fecha indican una adecuada tolerancia a estas dos equinocandinas en neonatos (34, 35).

3 PROBLEMA

Las infecciones invasivas por *Candida spp*, en especial la candidemia, representan en la actualidad una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población general, siendo más representativo en la población neonatal, en admitidos a las diferentes unidades de cuidado intensivo y en el hospedero con algún grado de inmunosupresión.

No sólo se han descrito cambios relacionados con la incidencia general sino también en la frecuencia de los patógenos aislados, siendo llamativo el creciente incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* como *C. Parapsilosis* y *C. Tropicalis*, relacionado con una disminución en la susceptibilidad al fluconazol, este último considerado como el antifúngico de primera línea hasta hace unos pocos años.

Teniendo en cuenta que la emergencia de especies de *Candida* resistentes al fluconazol ha sido observado en diferentes áreas del mundo incluyendo Latinoamérica y la falta de datos recientes en nuestro país (específicos a la población pediátrica), se consideró importante la caracterización de los episodios de candidemia en nuestro medio y así poder realizar un acercamiento inicial a esta problemática a la que nos enfrentamos en la práctica diaria.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y distribución de las especies de *Candida spp* causantes de candidemia aisladas en la población pediátrica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología y cuál es su perfil de sensibilidad a los medicamentos antifúngicos?

4 JUSTIFICACIÓN

Candida spp comprende un grupo de patógenos importantes entre los pacientes en unidades de Cuidado Intensivo, los críticamente enfermos y los que presentan una condición de inmunosupresión. Su presencia se ha asociado con una estancia hospitalaria prolongada, altos costos al sistema de salud, y una elevada mortalidad calculada entre un 10 al 15% en la población neonatal (2).

Estudios de vigilancia a nivel mundial muestran que la incidencia global de esta entidad en la población pediátrica ha disminuido en los últimos años, siendo aún un problema de gran magnitud en los pacientes menores de 1 año de edad.

Adicionalmente, se ha observado un cambio en la distribución de las especies de *Candida* que causan candidemia dado por un incremento en el aislamiento de *Candida* no *albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, y *C. krusei*). Este hecho impacta en forma directa el manejo a instaurar y su respectiva respuesta clínica dado el cambio esperado en el patrón de sensibilidad a los antifúngicos, en especial al fluconazol.

Debido a lo anterior y teniendo en cuenta el nivel de complejidad de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, es pertinente evaluar la distribución de las especies de *Candida* aisladas así como su patrón de sensibilidad y realizar modificaciones en el manejo empírico a instaurar, acorde con estos hallazgos ante el alto impacto en la morbi-mortalidad que este tipo de infecciones genera.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características de las candidemias presentadas en el hospital pediátrico de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) entre enero de 2010 y diciembre de 2014.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con candidemia hospitalizados en FCI-IC durante el periodo de estudio.
- Determinar el número de episodios de candidemia asociados al uso de catéteres centrales durante el periodo de observación del estudio.
- Establecer la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de *Candida* entre los pacientes pediátricos con candidemia hospitalizados en FCI-IC, durante el periodo de estudio.
- Describir el patrón de sensibilidad al fluconazol de las diferentes especies de *Candida* identificadas en la población de estudio durante el periodo entre 2010 y 2014.
- Describir la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes que presentan Candidemia en la FCI-IC.
- Determinar la frecuencia de las complicaciones presentadas por los pacientes con candidemia durante el periodo de estudio.

6 METODOLOGÍA

6.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo.

Lugar: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

6.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA

Todos los pacientes en edad pediátrica (< 18 años) que estuvieron hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre enero de 2010 y diciembre de 2014 y que desarrollaron un episodio de candidemia durante la estancia hospitalaria.

Se tuvo en cuenta pacientes que habían sido hospitalizados en los servicios de Hospitalización general, Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, Pediatría y Cardiovascular pediátrica.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes en edad pediátrica (< 18 años).
- Pacientes que hayan sido hospitalizados durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014 en los servicios de UCIP, UCI-CV, UCIN y hospitalización de piso.
- Pacientes con un diagnóstico de candidemia registrado en la historia clínica

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historias clínicas mal diligenciadas o con información incompleta sobre su enfermedad que no fue posible verificar.

- Pacientes sin reporte de laboratorio.

6.4 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación se describen las variables que se incluyeron en el estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Nombres y apellidos	Nombre y apellido con el cual se identifica el paciente.	Nombre y apellido según la historia clínica	Identificación
Tipo de documento de identificación	Categoría del documento con el cual se identifica al paciente en el sistema y en la historia clínica.	1. MS: Menor sin identificación 2. RC: Registro Civil 3. TI: Tarjeta de Identidad 4. PA: Pasaporte	Identificación
Número de identificación	Número del documento de identificación del paciente en la historia clínica.	Número de identificación	Identificación
Historia clínica	Número de la historia clínica del paciente en el sistema.	Número de historia clínica	Identificación
Edad	Edad del paciente registrada en la historia clínica en el momento de su hospitalización, en meses.	Número de meses cumplidos al momento de la hospitalización 30 días → 1 mes 1 año → 12 meses	Numérica
Género	Sexo del paciente registrado en la historia clínica.	1. Masculino 2. Femenino	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Remitido	Especifica si el paciente ingresó remitido de otra institución.	1. Si 2. No	Categórica
Estancia	Especifica el número de días transcurridos entre el ingreso y el egreso del paciente.	Número de días de hospitalización	Numérica
Prematurez	Aplica únicamente en población neonatal (RN menor a 37 semanas de edad gestacional). Especifica si el paciente nació antes de las 37 semanas de gestación.	1. Si 2. No 3. No aplica	Categórica
Peso al nacer	Aplica únicamente en población neonatal (menor a 1 mes de edad). El peso del recién nacido en gramos que se ha registrado en la historia clínica.	Peso en gramos	Numérica
Cáncer	Antecedente de enfermedad oncológica reportado en la historia clínica del paciente.	1. Hematológico 2. Tumor sólido 3. Ninguno	Categórica
Cardiopatía	Antecedente de cardiopatía reportado en la historia clínica.	1. Si 2. No	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Enfermedad neurológica	Antecedente de enfermedades neurológicas reportado en la historia clínica.	1. Si 2. No	Categórica
Falla renal crónica	Antecedente de falla renal crónica reportado en la historia clínica del paciente.	1. Si 2. No	Categórica
Enfermedad hepática	Antecedente de enfermedad hepática reportado en la historia clínica.	1. Si 2. No	Categórica
Trasplante	Reporte en la historia clínica de haber recibido trasplante de órganos.	1. Si 2. No	Categórica
Cirugía abdominal	Si el paciente presenta un antecedente de recibir cirugía abdominal durante la hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica
NPT	Si el paciente presenta un antecedente de NPT al momento del episodio de candidemia reportada en la historia clínica.	1. Si 2. No	Categórica
Diálisis	Reporte en la historia clínica de que el paciente reciba diálisis peritoneal o hemodiálisis.	1. Si 2. No	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Presencia de línea central	Reporte en la historia clínica de que el paciente tiene un catéter intravascular que termina en o cerca del corazón o uno de sus grandes vasos.	1. Si 2. No	Categórica
Sonda vesical	Reporte en la historia clínica de que el paciente tiene una sonda vesical.	1. Si 2. No	Categórica
Ventilación mecánica	Reporte en la historia clínica de que el paciente se encuentra recibiendo ventilación mecánica.	1. Si 2. No	Categórica
Uso de antibiótico	Reporte en la historia clínica de uso de antibiótico durante la estancia hospitalaria.	1. Si 2. No	Categórica
Uso antifúngico	Reporte en la historia clínica de haber recibido medicamentos antifúngicos durante la estancia hospitalaria.	1. Si 2. No	Categórica
Terapia inmunosupresora	Reporte en la historia clínica de que el paciente recibe terapia inmunosupresora durante el episodio de hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Fiebre	Especifica si durante la hospitalización actual el paciente ha tenido episodios febriles.	1. Si 2. No	Categórica
Neutropenia	Si durante la hospitalización actual el paciente ha tenido episodios de neutropenia.	1. Si 2. No	Categórica
Trombocitopenia	Si durante la hospitalización actual el paciente ha tenido episodios de trombocitopenia.	1. Si 2. No	Categórica
PCR	Niveles de PCR reportados en el último examen disponible en la historia clínica de la hospitalización actual.	Niveles de PCR reportados en mg/L.	Numérica
Procalcitonina	Niveles de procalcitonina reportados en el último examen disponible en la historia clínica durante la hospitalización.	Niveles de procalcitonina reportados en ng/ml.	Numérica
Bacteriemia asociada	Si durante la hospitalización actual el paciente ha presentado episodios de bacteriemia.	1. Si 2. No	Categórica
Especie de candida	Especifica si la especie de <i>Candida</i> aislada en el hemocultivo es albicans o diferente.	1. Albicans 2. No albicans	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Tipo no albicans	Especifica el tipo de especie diferente a albicans identificada en el hemocultivo.	Especie de Candida	Categórica
Fluconazol	Describe el perfil de sensibilidad de la especie de Candida reportado en el hemocultivo del paciente.	1. Sensible 2. Resistente	Categórica
Tratamiento	Antifúngico que recibió el paciente como tratamiento para el episodio de candidemia.	1. Fluconazol 2. Voriconazol 3. Caspofungina 4. Anidulafungina 5. Anfotericina B	Categórica
Tratamiento2	Si el paciente recibió otro medicamento para el mismo episodio.	1. Fluconazol 2. Voriconazol 3. Caspofungina 4. Anidulafungina 5. Anfotericina B	Categórica
Duración	Duración del tratamiento que recibió el paciente para el episodio de candidemia.	Días de tratamiento	Numérica
Duración2	En los casos en los que el paciente recibió un segundo medicamento.	Días de tratamiento	Numérica
Retiro catéter	Especifica si durante la hospitalización se retiró el catéter al paciente.	1. Si 2. No 3. No aplica	Categórica
Ecocardiograma	Especifica si el paciente recibió un ecocardiograma como estudio complementario durante la hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Ecografía abdominal	Especifica si el paciente recibió una ecografía abdominal como estudio complementario durante la hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica
Oftalmología	Especifica si el paciente recibió una evaluación por oftalmología como estudio complementario durante la hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica
Candidemia persistente	Especifica si el paciente presenta persistencia de aislamiento de <i>candida spp</i> en hemocultivos de control durante el tratamiento.	1. Si 2. No	Categórica
Siembras fúngicas	Especifica si el paciente presenta siembras fúngicas reportadas en la historia clínica.	1. Si 2. No	Categórica
Muerte	Especifica si el paciente falleció durante la hospitalización.	1. Si 2. No	Categórica

6.5 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se identificaron a los pacientes con aislamiento de *Candida spp* en hemocultivos por medio de la revisión de la base de datos WHONET correspondiente a los años del estudio. Posteriormente, las historias clínicas correspondientes se revisaron manualmente y los datos correspondientes a las variables del estudio se consignaron en el formato de recolección creado para este fin.

7 PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó la revisión de historias clínicas de 49 pacientes en edad pediátrica que estuvieron hospitalizados en Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre enero de 2010 y diciembre de 2014 y en quienes se documentó un episodio de candidemia durante la estancia hospitalaria.

Una vez recolectados los datos pertinentes para el estudio, los datos fueron procesados y analizados mediante el software STATA, versión 12.0 (*College Station, TX: StataCorp LP*). Se realizó un análisis descriptivo de los datos con el fin de caracterizar y describir las características de los pacientes y de las candidemias, así como de la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de *candida spp* y su perfil de sensibilidad al fluconazol. La descripción de las variables numéricas se realizó mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión. Las variables categóricas fueron analizadas mediante frecuencias y porcentajes. Se realizaron pruebas de hipótesis para evaluar la relación entre algunas variables de interés del estudio.

8 ASPECTOS ÉTICOS

Según la resolución 8430 de 1993, el presente estudio se considera un estudio sin riesgo, ya que se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas, no se hizo ninguna intervención a los pacientes como parte del protocolo de investigación y recibió la aprobación por parte del comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.

Debido a que los datos tomados de las historias clínicas de los pacientes fueron analizados de forma agrupada, protegiendo la confidencialidad y privacidad de los pacientes, no se requirió de la firma de consentimiento informado.

9 CRONOGRAMA

Las actividades del proyecto se llevaron a cabo de acuerdo al siguiente cronograma:

Actividad / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Revisión bibliografía y propuesta de investigación									
Anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes									
Recolección de la información									
Validación de base de datos									
Análisis estadístico de datos									
Presentación de informe final y artículo									

10 PRESUPUESTO Y PERSONAL

Los costos de este proyecto fueron asumidos por los investigadores.

DESCRIPCIÓN	VALOR
Análisis estadístico	\$ 1.500.000
Papelería y varios (fotocopias, formatos de recolección de datos, presentación de trabajo, anteproyecto, protocolo)	\$200.000
Gastos de Personal	\$200.000

11 RESULTADOS

La población del estudio estuvo compuesta por 24 pacientes masculinos (48.98%) y 25 pacientes femeninas. La mediana de edad de la población fue de 7 meses con un rango entre 10 días y 16 años. La mayor proporción de pacientes (30.6%) se encontraba en el grupo de edad entre 1 y 6 meses. En la gráfica 1 se presenta la distribución de la población por sexo y grupos de edad.

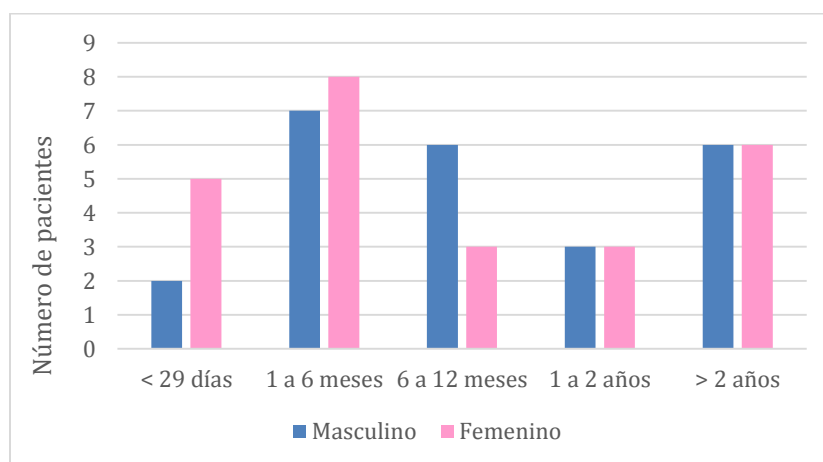


GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR SEXO Y GRUPO DE EDAD

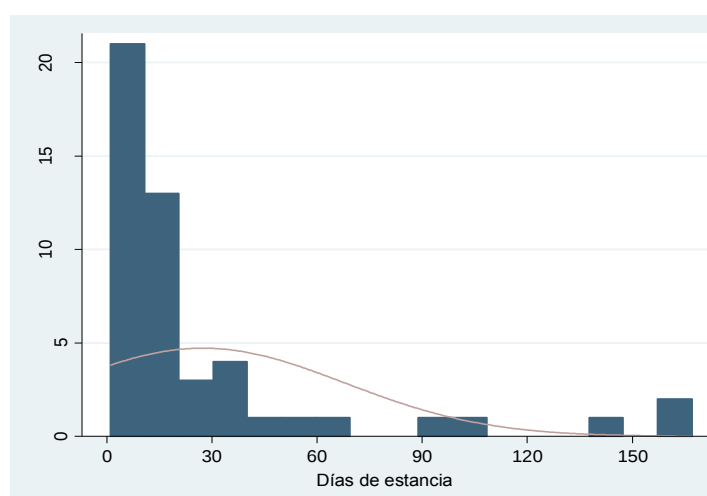


GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR DÍAS DE ESTANCIA

La duración de la estancia hospitalaria entre el momento del ingreso a FCI y la documentación de candidemia fue en promedio de 27.4 días (sd=40.4), con más del 50% de los pacientes teniendo una estancia superior a 13 días. En la gráfica 2 se presenta la distribución de los días de estancia y en la tabla 1 se presenta la distribución de la población según características y antecedentes patológicos.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Variable	Categorías	n	(%)
Grupo de edad	< 29 días	7	(14.29)
	1 a 6 meses	15	(30.61)
	6 a 12 meses	9	(18.37)
	1 a 2 años	6	(12.24)
	> 2 años	12	(24.49)
Género	Masculino	24	(48.98)
	Femenino	25	(51.02)
Prematurez	No aplica	17	(34.69)
	Si	9	(18.37)
	No	23	(46.94)
Cáncer	Hematológico	4	(8.16)
	Ninguno	45	(91.84)
Cardiopatía	No	36	(73.47)
	Si	13	(26.53)
Enfermedad neurológica	No	39	(79.59)
	Si	10	(20.41)
Falla renal crónica	No	45	(91.84)
	Si	4	(8.16)
Enfermedad hepática	No	43	(87.76)
	Si	6	(12.24)
Trasplante	No	47	(95.92)
	Si	2	(4.08)
Remitido	No	23	(46.94)
	Si	26	(53.06)
Estancia (días)	1 a 2	9	(18.37)
	3 a 10	12	(24.49)
	11 a 15	9	(18.37)
	16 a 30	7	(14.29)
	>30	12	(24.49)

En cuanto a los factores de riesgo presentados por los pacientes al momento del diagnóstico, se observó que un 28.6% fue sometido a cirugía abdominal y un 55.1% requirió nutrición parenteral. Del total de la población, 44 pacientes (89.8%) contaban con un catéter central, como se muestra en la gráfica 3. Un 97.9% de los pacientes había recibido por lo menos un antibiótico previo. En la tabla 2 se presenta la distribución de la población de acuerdo a los factores de riesgo identificados durante el estudio.

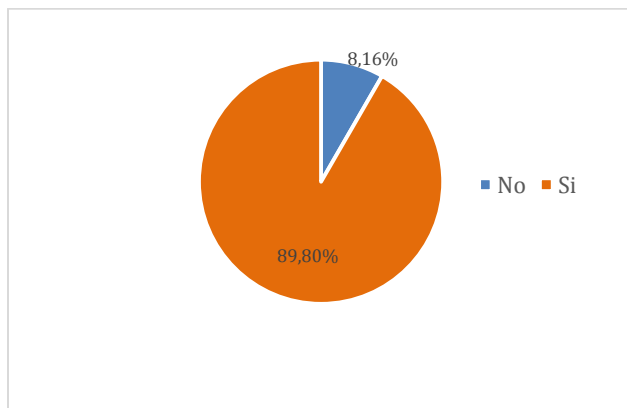


GRÁFICO 3. POBLACIÓN CON CATÉTER CENTRAL DURANTE EL ESTUDIO

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR FACTORES DE RIESGO

Variable	Categorías	n	(%)
Cirugía abdominal	No	35	(71.43)
	Si	14	(28.57)
NPT	No	22	(44.9)
	Si	27	(55.1)
Diálisis	No	43	(87.76)
	Si	6	(12.24)
Catéter central	No	4	(8.16)
	Si	44	(89.8)
	Faltante	1	(2.04)
Sonda vesical	No	34	(69.39)
	Si	15	(30.61)
Ventilación mecánica	No	28	(57.14)
	Si	21	(42.86)
Antibiótico previo	No	1	(2.04)
	Si	48	(97.96)
Antifúngico previo	No	39	(79.59)
	Si	10	(20.41)
Terapia inmunosupresora	No	41	(83.67)
	Si	8	(16.33)

En la tabla 3 se presenta la distribución de la población de acuerdo a las características clínicas durante la hospitalización. Se observó que un 79.6% (n=39) de los pacientes presentó fiebre, un 55.1% (n=27) trombocitopenia y en un 26.5% (n=13) se documentó adicionalmente bacteriemia, 6 (46.2%) por Gram positivos y 7 (53.8%) por Gram negativos. En promedio, los pacientes presentaron niveles de Proteína C reactiva (PCR) de 7.25 mg/L (rango entre 0.33 y 26 mg/L).

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ESPECIE DE CANDIDA

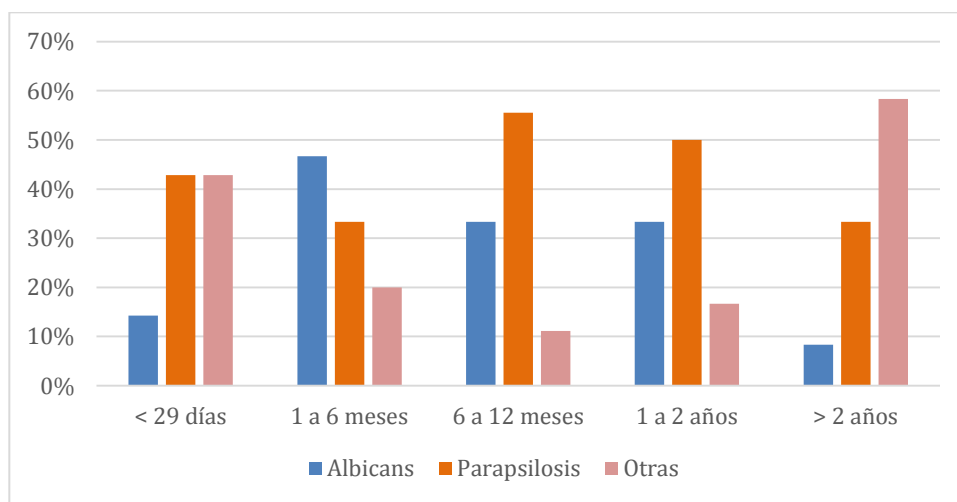
Variable	Categorías	N	(%)
Fiebre	No	10	(20.41)
	Si	39	(79.59)
Neutropenia	No	41	(83.67)
	Si	8	(16.33)
Trombocitopenia	No	22	(44.9)
	Si	27	(55.1)
Bacteremia	No	36	(73.47)
	Si	13	(26.53)
Especie	<i>C. albicans</i>	14	(28.57)
	<i>C. No albicans</i>	35	(71.43)
Tipo especie	<i>C. albicans</i>	14	(28.57)
	<i>C. ciferrii</i>	1	(2.04)
	<i>C. famata</i>	2	(4.08)
	<i>C. glabrata</i>	1	(2.04)
	<i>C. guilliermondi</i>	1	(2.04)
	<i>C. kefyr</i>	1	(2.04)
	<i>C. krusei</i>	2	(4.08)
	<i>C. lusitaniae</i>	4	(8.16)
	<i>C. parapsilosis</i>	20	(40.82)
	<i>C. tropicalis</i>	3	(6.12)
Perfil Fluconazol	Resistente	3	(6.12)
	Sensible	44	(89.8)
	Sin dato	2	(4.08)
	Rango	Media	(sd)
Niveles de PCR	(0.33-26)	7.25	(6.67)
Niveles de Procalcitonina	(0.13-200)	15.57	(39.64)

En cuanto a la especie de *Candida* identificada, se observó que 14 pacientes (28.6%) tuvieron aislamiento de *Candida albicans*, mientras que en 35 pacientes (71.4%) se documentaron especies diferentes siendo predominante la tipo *C. parapsilosis* (40.8%). En la tabla 4 se presenta el perfil de sensibilidad al fluconazol de acuerdo a la especie de *Candida*.

TABLA 4. PERFIL DE SENSIBILIDAD AL FLUCONAZOL

Especie	Resistente	Sensible
<i>albicans</i>	0	14
<i>ciferrii</i>	1	0
<i>glabrata</i>	0	1
<i>guilliermondi</i>	0	1
<i>kefyr</i>	0	1
<i>krusei</i>	2	0
<i>lusitaniae</i>	0	4
<i>parapsilosis</i>	0	20
<i>tropicalis</i>	0	3

Se observó que la especie de *Candida* aislada fue diferente dependiendo de los grupos de edad. En los pacientes menores a 29 días, un 14.3% presentaron infección por *Candida albicans*, mientras que un 42.9% presentó infección por *Candida parapsilosis* y 42.8% por otras especies. En contraste, en los pacientes de 1 a 6 meses de edad, predominó la infección por *Candida albicans* con un 46.7%. En los pacientes de 6 a 12 meses y de 1 a 2 años predominó la infección por *Candida parapsilosis* con un 55.6 y 50%, respectivamente. En los pacientes mayores a dos años predominó la infección con otras especies de *Candida* (58.3%) ($p=0.235$). Ver gráfica 4.

**GRÁFICO 4. ESPECIE DE CANDIDA POR GRUPO DE EDAD**

Se observó que a un 75.5% de los pacientes se les retiró el catéter central durante el episodio de candidemia. El antifúngico utilizado principalmente fue fluconazol (48.9%), seguido de caspofungina (32.7%). Únicamente para 9 pacientes (18.4%) se reportó haber recibido un segundo antifúngico. En promedio, la duración del tratamiento fue de 21.6 días (sd=14.7) con un rango entre 1 y 70 días. En la gráfica 5 se presenta el promedio de duración del tratamiento para cada antifúngico utilizado. En la tabla 5 se presenta la distribución de la población de acuerdo al manejo realizado.

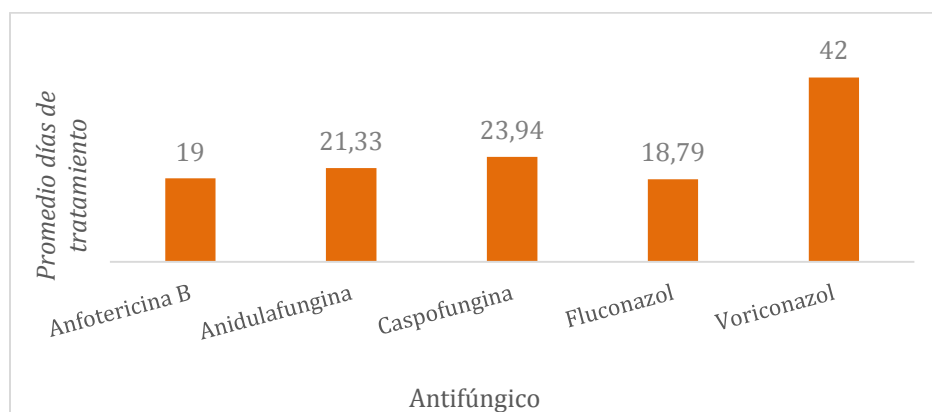


GRÁFICO 5. PROMEDIO DE DÍAS DE TRATAMIENTO POR ANTIFÚNGICO

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO AL TRATAMIENTO

Variable	Categorías	N	(%)
Tratamiento	Anfotericina B	4	(8.16)
	Anidulafungina	3	(6.12)
	Caspofungina	16	(32.65)
	Fluconazol	24	(48.98)
	Voriconazol	2	(4.08)
Segundo tratamiento	No recibió	40	(81.63)
	Anfotericina B	1	(2.04)
	Anidulafungina	1	(2.04)
	Caspofungina	3	(6.12)
	Fluconazol	3	(6.12)
	Voriconazol	1	(2.04)
Retiro de catéter	No	9	(18.37)
	Si	37	(75.51)
	Sin dato	3	(6.12)
	Rango	Media	(sd)
Tiempo tratamiento	(1-70)	21.59	(14.68)
Tiempo 2° tratamiento	(2-42)	14.33	(12.05)

En la tabla 6 se describen los exámenes de extensión realizados a los pacientes en cada episodio de candidemia durante la hospitalización y las complicaciones presentadas. A todos se les realizó un ecocardiograma; la ecografía abdominal no fue realizada en 2 episodios (4.1%) a diferencia de la valoración oftalmológica, la cual no se hizo en 6 de los episodios (12.2%). Se documentaron siembras fúngicas a nivel endovascular (endocarditis y tromboflebitis séptica), hepato-esplénica y renal. La distribución de las complicaciones de acuerdo a la especie de *Candida*, se presenta en la gráfica 6.

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXÁMENES DE EXTENSIÓN Y COMPLICACIONES

Variable	Categorías	n	(%)
Ecografía abdominal	No	2	(4.08)
	Si	47	(95.92)
Oftalmología	No	6	(12.24)
	Si	42	(85.71)
	Sin dato	1	(2.04)
Candidemia persistente	No	35	(71.43)
	Si	14	(28.57)
Siembras fúngicas	No	41	(83.67)
	Si	8	(16.33)
Tipo de siembra /complicación	No	40	(81.63)
	Candidiasis esplénica	1	(2.04)
	Candidiasis hepática	1	(2.04)
	Endocarditis	3	(6.12)
	Micetomas renales	2	(4.08)
	Tromboflebitis séptica	1	(2.04)
	No	36	(73.47)
	Si	13	(26.53)

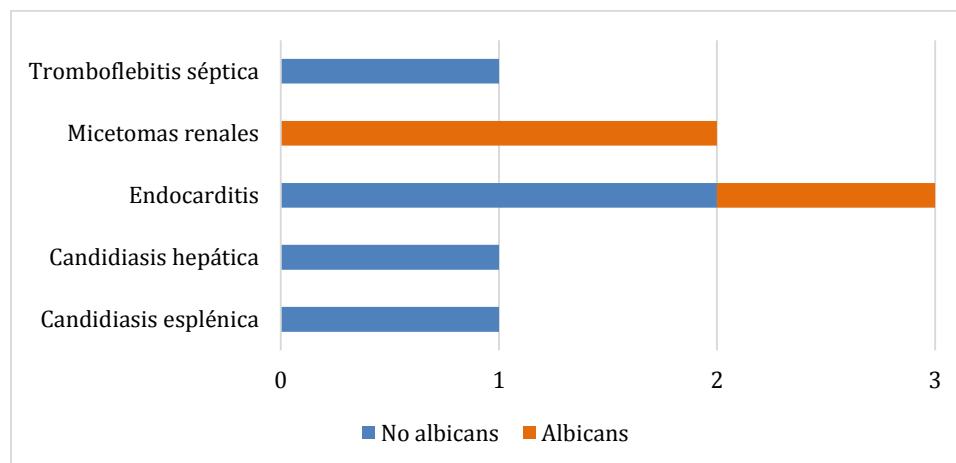


GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DE 8 COMPLICACIONES POR ESPECIE DE CANDIDA AISLADA

Como parte del seguimiento, a todos los episodios se les realizó hemocultivos de control intratratamiento, observando que catorce pacientes (28.6%) presentaron persistencia de la candidemia. Entre los pacientes con candidemia persistente predominó la infección con otras especies de *Candida no albicans*, mientras que en aquellos sin candidemia persistente predominó la infección con *Candida parapsilosis* ($p=0.14$). Ver gráfica 7.

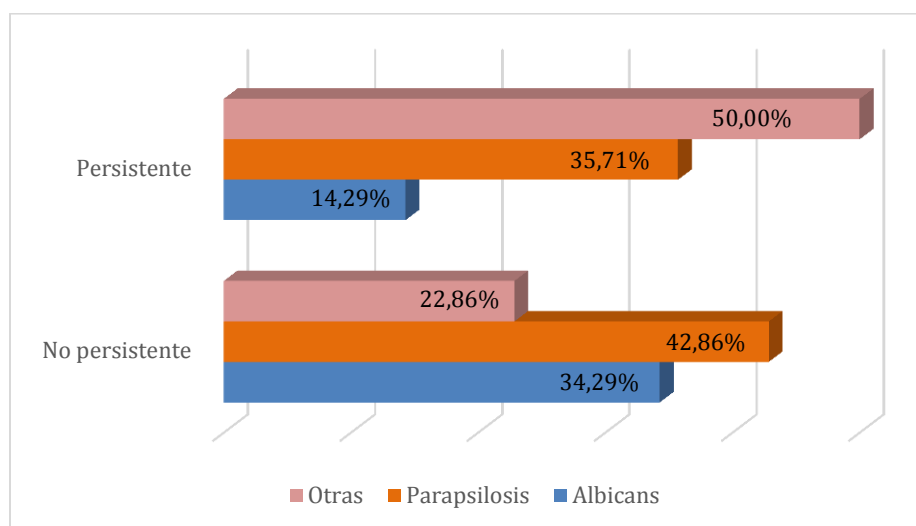


GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DE CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VERSUS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE (N=35) POR ESPECIE DE CANDIDA AISLADA

En la gráfica 8 se observa que del total de pacientes con candidemia persistente, un 28.6% presentaron siembras fúngicas, en comparación con 11.4% de los pacientes sin candidemia persistente ($p=0.142$). Así mismo, entre los pacientes con retiro del catéter se presentó un 27% de casos de candidemia persistente, comparado con un 44.4% de casos en el grupo al que no se retiró el catéter ($p=0.308$), ver gráfica 9.

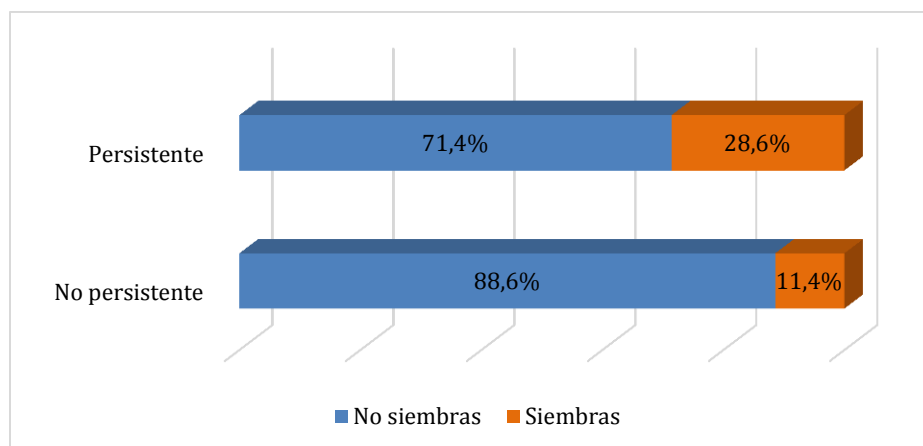


GRÁFICO 8. SIEMBRAS FÚNGICAS POR CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE(N=35)

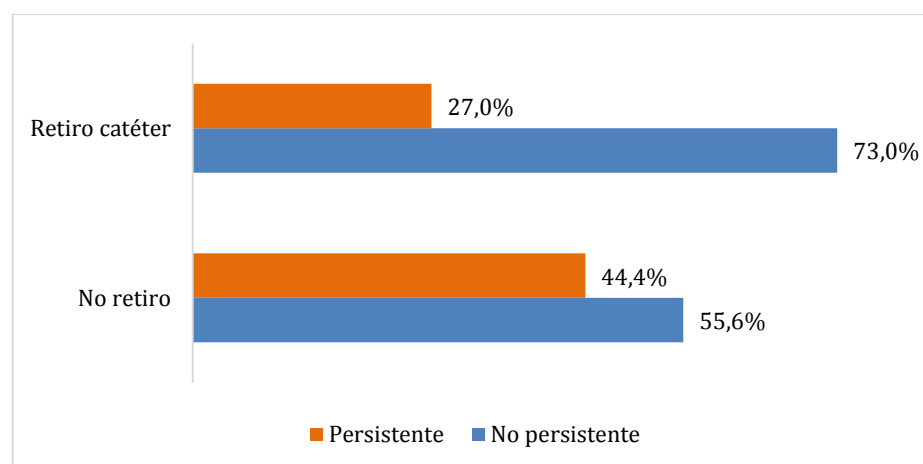


GRÁFICO 9. CANDIDEMIA PERSISTENTE (N=14) VERSUS CANDIDEMIA NO PERSISTENTE (N=35) Y RETIRO DE CATÉTER

Finalmente, se observó que 13 pacientes (26.5%) fallecieron durante la hospitalización. En la gráfica 10 se presenta la distribución de la población de acuerdo a la mortalidad y si se retiró o no el catéter central durante la hospitalización. Se observó que entre los pacientes a los que no se les retiró el catéter un 44.4% fallecieron, mientras que entre los que sí se retiró el catéter fallecieron un 24.3%. Como se presenta en la gráfica 11, se observó que en el grupo de pacientes con infección por *Candida parapsilosis* falleció un 40%, mientras que

26.7% de los infectados con otras especies y 7.1% de los infectados con *Candida albicans* fallecieron ($p=0.102$).

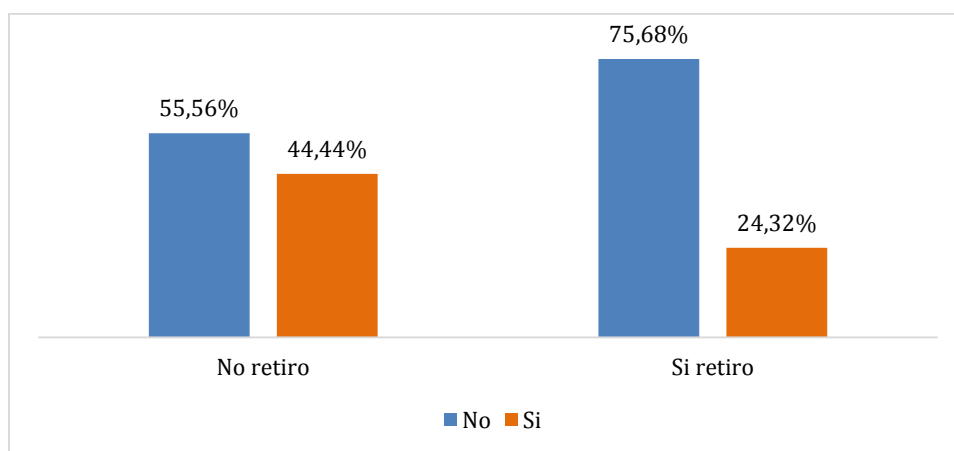


GRÁFICO 10. MORTALIDAD (N=13) O NO (N=36) DE ACUERDO A RETIRO DE CATÉTER O NO RETIRO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

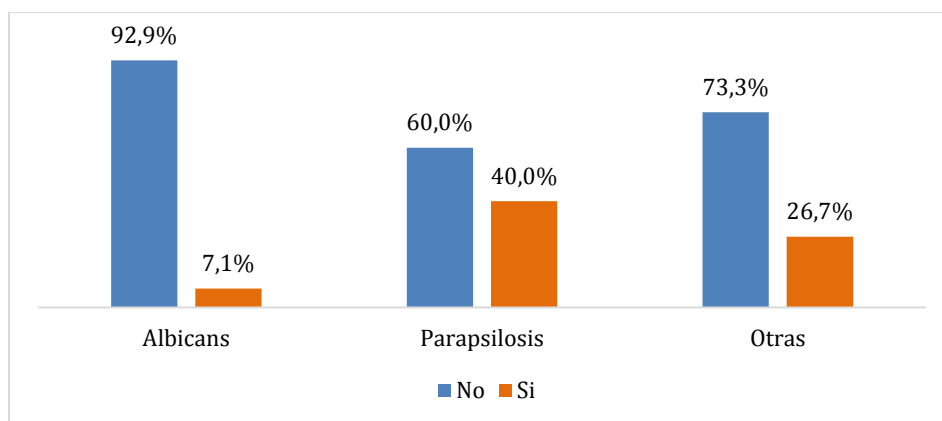


GRÁFICO 11. MUERTE DE ACUERDO A ESPECIE DE CANDIDA AISLADA

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR ESPECIE DE CÁNDIDA

		<i>C. no albicans</i> (n=35)	<i>C. albicans</i> (n=14)	
Variable	Categorías	n (%)	n (%)	p*
Fiebre	No	6 (17.14)	4 (28.57)	0,442
	Si	29 (82.86)	10 (71.43)	
Neutropenia	No	29 (82.86)	12 (85.71)	0,810
	Si	6 (17.14)	2 (14.29)	
Trombocitopenia	No	14 (40.00)	8 (57.14)	0,276
	Si	21 (60.00)	6 (42.86)	
Bacteriemia asociada	No	25 (71.43)	11 (78.57)	0,731
	Si	10 (28.57)	3 (21.43)	
Candidemia persistente	No	23 (65.71)	12 (85.71)	0,294
	Si	12 (34.29)	2 (14.29)	
Siembras fúngicas	No	30 (85.71)	11 (78.57)	0,672
	Si	5 (14.29)	3 (21.43)	
Tipo de siembra /complicación	Candidiasis esplénica	1 (16.67)	0 (0.00)	0,463
	Candidiasis hepática	1 (16.67)	0 (0.00)	
	Endocarditis	2 (33.33)	1 (33.33)	
	Micetomas renales	0 (0.00)	2 (66.67)	
	Tromboflebitis séptica	1 (16.67)	0 (0.00)	
Muerte	No	23 (65.71)	13 (92.86)	0,075
	Si	12 (34.29)	1 (7.14)	

*Valores de p de χ^2 cuadrado o test exacto de Fisher

12 DISCUSIÓN

En este estudio se describen las características de los episodios de candidemia documentados por aislamiento microbiológico durante 5 años en nuestra institución.

Se encontró que definitivamente *C. albicans* no es la principal causa de candidemias en nuestra población estudio y a diferencia de otras publicaciones, ésta fue causante de menos del 30% de las infecciones en niños. Por el contrario *C. parapsilosis* fue la especie responsable de la mayoría de los episodios, con un 40% de los casos en toda la población, siendo más frecuente en el periodo neonatal y en los niños menores de 2 años de edad, similar a lo que se reporta en la literatura, donde se menciona que *C. albicans* y *C. parapsilosis* aportan la gran mayoría de episodios de fungemia en el periodo neonatal y, el riesgo de infección por ésta última especie, disminuye con la edad (2).

Las tasas de aislamientos de especies como *C. guilliermondii*, *C. glabrata* y *C. Krusei* fueron mucho más bajas, a diferencia de lo que se conoce en países europeos pero similar a lo que se reporta en un estudio de vigilancia en Latinoamérica (11) en el que se incluyó Colombia y, en donde los aislamientos predominantes fueron *C. albicans* (37.6%), *C. parapsilosis* (26.5%) y *C. tropicalis* (17.6%), responsables del 80% de las infecciones totales (11).

La distribución por especies de candida es variable entre los diferentes reportes. Aunque *C. albicans* sigue siendo la especie causante del mayor número de candidemias a nivel mundial, hay un marcado aumento en los aislamientos de *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, hecho que tiene gran importancia por la susceptibilidad disminuida de éstos

microorganismos a los antifúngicos de primera línea como son azoles y equinocandinas, respectivamente. (1,2,9)

Este estudio, reporta datos similares a los de Brasil, país vecino, donde un estudio reciente que describe los aislamientos en un hospital pediátrico durante un periodo de cuatro años, reporta una alta tasa de aislamientos de *Candida no albicans* con un recuento del 63.55% del total de aislamientos (10). En dicho país adicionalmente ya se ha notado un marcado incremento de aislamientos de *C. parapsilosis* (1), tal como encontramos en la población objeto de éste estudio.

Los principales factores de riesgo asociados con candidiasis que fueron identificados incluyeron el ser portador de un catéter venoso central, recibir nutrición parenteral, uso de antibiótico de amplio espectro previo y antecedente de haber sido sometido a cirugía abdominal durante la hospitalización. Otros factores de riesgo identificados fueron prematuridad, estancia mayor a dos semanas en la institución, terapia inmunosupresora, invasión con dispositivos como ventilación mecánica o sondas vesicales. En general, los factores de riesgo descritos fueron similares a los reportados en estudios previos, anotando además que existían enfermedades subyacentes en todos los pacientes (3,13,14,15).

En cuanto a los signos clínicos, es de resaltar, que la mayoría de los episodios de candidemia estuvieron acompañados por fiebre y trombocitopenia.

Con relación al perfil de sensibilidad, casi el 90% de los aislamientos de *Candida spp* fueron sensibles al fluconazol, siendo *C. albicans* y *C. parapsilosis* las especies más frecuentemente aisladas. El porcentaje restante corresponde a especies de *Candida* que presentan resistencia intrínseca a los azoles, anotando que solo se documentaron 3

aislamientos de *Candida spp.* intrínsecamente resistentes a los azoles (*C. ciferri* y *C. krusei*) y en dos aislamientos no se contó con el perfil de susceptibilidad antifúngica.

Las altas tasas de aislamientos de *C. parapsilosis* documentadas en nuestro estudio, resaltan la importancia de evaluar el perfil de sensibilidad a los antifúngicos y conocer los mecanismos de resistencia de las diferentes especies de candida para elegir la terapia antifúngica, dado que esta especie tiene una menor acción de las equinocandinas secundaria a mutaciones intrínsecas del gen *FKS* (cambio de una alanina por prolina Fks1p) relacionadas con una baja sensibilidad de la enzima blanco por el antifúngico, incremento en la concentración mínima inhibitoria y falla terapéutica a pesar de sensibilidad *in vitro* (6), siendo de elección los azoles en la terapia definitiva de las candidemias por *C. parapsilosis*.

Los antifúngicos más usados en la institución fueron los azoles, principalmente el fluconazol, seguido por las equinocandinas, específicamente la caspofungina. En la mayoría de los pacientes (75%) el acceso central fue retirado, siendo importante resaltar que en las recomendaciones vigentes del manejo de las infecciones asociadas a catéter se menciona que todos los episodios de etiología fúngica requieren su retiro. En este estudio se observó que el no retiro del mismo se asoció a mayor mortalidad.

Siguiendo las recomendaciones del seguimiento de los pacientes con candidemia, se realizaron en todos los episodios identificados hemocultivos de control hasta la resolución de la fungemia y estudios complementarios en busca de siembras fúngicas. Se realizó ecocardiograma a todos los pacientes y en la mayoría ecografía abdominal total y valoración por oftalmología, permitiéndose el diagnóstico de 14 episodios de candidemia

persistente, en su mayoría por *Candida* no albicans (n=12), de las cuales 5 fueron por *C. parapsilosis* (35%), así como siembras fúngicas (n=8) a nivel endovascular, hepato-esplénico y renal. No se documentó compromiso oftalmológico. Es importante resaltar que el principal sitio de siembra fúngica fue a nivel endovascular (n=4), más frecuente entre pacientes no neutropénicos que en los neutropénicos (75 vs 25%, respectivamente), tal como se reporta en la literatura actual (3, 28).

Finalmente, la mortalidad fue de un 26.5%, similar a lo mencionado en la literatura, donde las tasas más altas de mortalidad están dadas para el periodo neonatal (40,3%) (11).

El presente estudio tiene algunas limitaciones principalmente relacionadas con el carácter retrospectivo. La primera es que se trata de un estudio descriptivo y la segunda es que la muestra es pequeña que fue recolectada solamente en una institución, lo que no permite establecer directrices para la población general pero si orienta hacia la toma de conductas al interior de nuestro hospital. Se considera sin embargo una importante contribución al conocimiento científico nacional, ya que es posible dar una idea de la caracterización de la candidemia en la población pediátrica del país y generar información de base con la cual se pueden desarrollar nuevos estudios de investigación.

13 CONCLUSIONES

Este estudio muestra cómo en nuestra institución los episodios de candidemia siguen una distribución por especies similar a lo descrito a nivel mundial, en donde las especies de *Candida no albicans* constituyen los principales aislamientos.

Siendo la mayoría de los aislamientos de *Candida spp* sensibles al fluconazol, se considera de elección su indicación como manejo empírico de pacientes pediátricos menores de 2 años con sospecha de candidemia con estabilidad hemodinámica en nuestra institución. Sin embargo, no se puede extrapolar esta afirmación a todos los grupos de riesgo como por ejemplo en los pacientes oncohematológicos, dada la muestra limitada de dicha población en nuestro estudio. Es importante tener en cuenta que al momento actual, se deben utilizar dosis de carga y de mantenimiento altas de los azoles. Se requiere continuar la vigilancia activa del comportamiento del perfil de sensibilidad no sólo al fluconazol sino también a otros antifúngicos como equinocandinas y polienos.

Ante la alta tasa de morbilidad y mortalidad relacionada con un episodio de candidemia, es necesario cumplir todas las recomendaciones de seguimiento y manejo descritas en las guías de esta entidad como la realización de hemocultivos de control cada 72 horas hasta su negativización, la toma de ecocardiograma, ecografía abdominal, valoración oftalmológica, y el retiro del acceso venoso central es caso de infección asociada a catéter.

14 REFERENCIAS

1. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis: A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31(1): 42–48
2. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 6): 5-10.
3. Santolaya ME, Queiroz-Telles F, Alvarado T, Lopes A, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30(3):158–170.
4. Cortes JA, Jaimes JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil infectol [online]* 2013, 30(6); 599-604. ISSN 0716-1018.
5. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(6):631-7.
6. VandenBussche HL, Van Loo DA. A Clinical Review of Echinocandins in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:166-77.
7. Bonifaz JA. Candidosis. In: Bonifaz JA. *Micología Médica Básica*. 4 ed. México DF: Mc Graw Hill; 2012. p. 321-347.
8. Saavedra C, Rivas P, Pemán J. Aproximación Clínico–Diagnóstica de la Infección Fúngica Invasora: Patogénesis de la enfermedad fúngica invasora. Pfizer S.A.S. Primera edición, 2014.

9. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2816–2823.
10. Oliveira, V.K, Ruiz Lda S, Oliveira NA, Moreira D, Hahn RC, Melo AS, et al. Fungemia caused by Candida species in a Children's Public Hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 56(4): 301-5, 2014.
11. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59373.
12. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results From a Prospective, International, Epidemiologic Study of Invasive Candidiasis in Children and Neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31:1252-1257.
13. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Müller V, Hoernig-Franz I, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational Study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E27–E30.
14. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:327.

15. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK Jr, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Risk Factors for Invasive Candidiasis in Infants >1500 g Birth Weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(3): 222–226.
16. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(6): 736–747.
17. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, Tezcan I, Dogu F, Sologuren I, et al. Clinical Features of Candidiasis in patients with inherited Interleukin 12 Receptor β 1 Deficiency. *Clin Infect Dis* 2014;58.
18. M. C. Arendrup, B. T. Fisher and T. E. Zaoutis. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 613–624.
19. Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2013; 11(7), 709–721.
20. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* Species. In: Long S, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 1196-1202.
21. Lee GE, Kaufman DA y Zaoutis TE. Candidiasis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PT, editores. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 2735-2769.

22. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30(3): 150-7.
23. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children and their Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* (2014) 53:429–454.
24. Larru B, Zaoutis TE. Newer antifungal agents. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(1):110–5.
25. Cecinati V, Guastadisegni C, Russo F, Brescia L. Antifungal therapy in children: an update. *Eur J Pediatr* 2013; 172:437–446.
26. Pappas P, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5); 503-535.
27. Díaz A, Garcés C. Current use of triazole antifungal agents in children. *Infectio* 2012; 16 (Suppl 3): 82-93.
28. Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Colombo AL, Zurita J, et al. Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. *Rev Iberoam Micol.* 2013 Jul-Sep; 30 (3 Suppl 1): 171-8.
29. Leverger G, Le Guyader N. Echinocandins in children. *Archives de Pediatrie* 2011; 18: S33-S41.
30. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, non comparative clinical trial of micafungin alone and in

combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24:654–661.

31. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh 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. Sep 2008; 27(9): 820–6.*

32. Somer A, Türün SH, Salman N. Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011; 9(3), 347–355.

33. Wiederhold NP, Herrera LA. Caspofungin for the Treatment of Immunocompromised and Severely Ill Children and Neonates with Invasive Fungal Infections. *Clinical Medicine Insights. Pediatrics* 2012;6 19–31.

34. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2633-7.

35. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother* 2012; 46:108-16.