

CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

Servei de Neonatologia

Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

(Servei de Pediatria)

Servei de Farmàcia

Servei de Microbiologia

PROJECTE PROA NEN

Edició: setembre de 2018



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Valle	T-Figueras	José María	Pediatre col·laborador	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Pujol	Jover	Montserrat	Facultativa especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Frick		Marie Antoinette	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Martín	Gómez	María Teresa	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Cabañas	Poy	Maria José	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Alonso	Garcia	Laura	Facultativa especialista	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Díaz	De Heredia	Cristina	Cap de Secció	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Castillo	Salinas	Fèlix	Cap de Secció	Servei de Neonatologia
Camba	Longueira	Fátima	Facultativa Especialista	Servei de Neonatologia
Balcells	Ramírez	Joan	Cap de Secció	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

En aquest document es descriuen les recomanacions respecte a la profilaxi, el diagnòstic, l'estudi d'extensió i el tractament de la candidèmia i candidiasi invasiva en el pacient pediàtric adaptades a la realitat del nostre centre.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de canvis significatius en el maneig de la malaltia.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	Tots els autors	2016	Actualització de la informació recollida al document.	PSP	Febrer de 2017
02	PSP, NMP, MMG, MAF	2018	Actualització PCR Candida spp.	PSP	Setembre 2018

1. JUSTIFICACIÓ

En los últimos años ha aumentado la incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos y aquellas que atienden a pacientes inmunodeprimidos. Ello se relaciona con un incremento en la administración de antibioterapia de amplio espectro, con un número mayor de pacientes atendidos en estas unidades y al avance en la utilización de técnicas de soporte vital que prolongan la estancia y mejoran la supervivencia de los pacientes, entre otros factores. De todos modos, la incidencia de candidemia parece haber disminuido en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales como sugieren los datos recogidos en nuestro centro en los últimos años.

La elevada morbi-mortalidad que condicionan estas infecciones y la aparición de nuevos antifúngicos, obligan a protocolizar las actuaciones diagnósticas y terapéuticas de nuestro centro en base a la revisión de las guías y recomendaciones nacionales e internacionales actuales.

Se dividirá el abordaje de las IFI en dos documentos: el presente, dedicado a las infecciones causadas por levaduras y un segundo dedicado a las infecciones por hongos filamentosos.

Aunque existen infecciones por hongos levaduriformes responsables de IFI diferentes a *Candida* spp., éstas tienen una muy baja incidencia en nuestro centro. Por este motivo este protocolo se centra en el abordaje de la infección invasiva por *Candida* spp.

2. OBJECTIU

Unificar el procedimiento diagnóstico y terapéutico del paciente pediátrico con sospecha de candidemia o candidiasis invasiva ingresado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Paciente pediàtric ingresado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron con sospecha de candidemia o candidiasis invasiva.

4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL

4.1. Introducció.

La candidiasis invasiva (CI) es la IFI más frecuente en el paciente inmunodeprimido y también en el paciente crítico -neonatal y pediátrico- no neutropénico. Según las diferentes series publicadas, la mortalidad de pacientes pediátricos con candidemia se sitúa alrededor del 10-25%, mientras que en pacientes ingresados en UCI Pediátrica (UCIP) es cercana al 50% (28% de mortalidad en pacientes ingresados en la UCIP de HUVH en los últimos 6 años (2010-2015), 9,5 % si valoramos la mortalidad directamente relacionada con la candidemia). *C. albicans* se ha considerado clásicamente la especie más común, aunque en los últimos años se ha observado un incremento de especies no-*albicans*, como *C. parapsilosis* que resulta ser actualmente la más frecuente en nuestro centro (excluyendo los pacientes de UCI Neonatal (UCIN)).

El neonato, debido a su inmadurez inmunitaria, es especialmente susceptible a la infección por *Candida* spp. *C. albicans* es la tercera causa más común de sepsis neonatal tardía (>72h de vida). La incidencia de CI en esta franja de edad varía según el centro, la edad gestacional y el peso al nacimiento de los neonatos, aunque se han descrito incidencias de hasta 18,8 por 1.000 nacidos vivos menores de 1.000g. La mortalidad descrita es del 13-50%, en nuestro medio 20% (mayor mortalidad en el subgrupo de <1000g). Empeora el pronóstico neurológico y aumenta el índice de retinopatía grave de la prematuridad. Según los datos recogidos en nuestro centro en el período 2010-2015 (ambos incluidos), la incidencia de candidemia en el grupo neonatal fue de 15 casos por 1.000 neonatos ingresados en UCI, y la mortalidad relacionada con la candidiasis fue del 16,7%.

En el paciente hematooncológico, la mayoría de CI están relacionadas con la infección de catéteres venosos centrales, y la candidemia representa hasta el 10% de las infecciones asociadas a catéter adquiridas en el hospital. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro, quimioterápicos, nutrición parenteral y la neutropenia prolongada son otros factores de riesgo que con frecuencia coexisten en estos pacientes.

4.2. Etiopatogenia

Las especies de *Candida* spp. suelen estar confinadas a reservorios humanos y animales, aunque con frecuencia se pueden aislar en el ambiente hospitalario (comida, sistema de aire acondicionado, respiradores, suelo y personal sanitario). Son, en su mayoría, organismos comensales de las mucosas de los tractos gastrointestinal, genitourinario y respiratorio, aunque algunas especies poseen factores de



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

virulencia que las convierten en potenciales patógenos. En el paciente inmunocompetente, la proliferación de *Candida* spp está controlada por el sistema inmunitario del huésped.

El primer paso para el desarrollo de una infección por *Candida* spp. es la colonización de las superficies cutáneomucosas. Los factores que alteren el equilibrio inmunitario del huésped permitirán una mayor proliferación fúngica y un eventual paso al torrente circulatorio o a otros órganos (ver siguiente apartado).

Se define como colonización la presencia de una o más cepas de *Candida* spp. en una o más muestras no estériles: exudados de heridas o mucosas, orina, heces, secreciones del tracto respiratorio inferior o drenajes abdominales, sin producir enfermedad. **Nunca** se considerará colonización la detección de *Candida* spp. en sangre, líquidos o tejidos estériles (líquido cefalorraquídeo (LCR), pleural, peritoneal, pericárdico o articular).

La colonización por *Candida* spp. se documenta en casi el 60% de los pacientes críticos (adultos) no neutropénicos que permanecen más de una semana en la UCI. Sin embargo, sólo el 5% de ellos desarrollan candidiasis invasiva por lo que será de especial importancia intentar identificar a los pacientes de mayor riesgo en los que esté indicado iniciar un tratamiento empírico. No se dispone en la actualidad de scores predictivos de riesgo de candidemia validados en los pacientes colonizados adaptados a la edad pediátrica.

En el caso de los neonatos, la transmisión de *Candida* spp. se produce por transmisión vertical de su madre o transmisión horizontal por el personal sanitario o el entorno hospitalario. Los dos tipos de transmisión contribuyen a la colonización neonatal. Mientras *C. albicans* está más implicada en la transmisión vertical, *C. parapsilosis* lo está en la horizontal. Los neonatos suelen infectarse por el mismo clon que les colonizaba previamente. En neonatos ingresados en las unidades neonatales la colonización ocurre en un 30-60% de los casos, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional. El nivel de colonización es un factor importante en el desarrollo de la infección invasiva, así como el número de zonas colonizadas y la edad gestacional (mayor riesgo en neonatos más prematuros). Cuánto mayor sea la densidad de organismos y mayor número de zonas colonizadas, mayor será la probabilidad de que éstos penetren las barreras epiteliales y se disemine al torrente circulatorio. Los pacientes intubados pueden tener colonización del sistema respiratorio y tener más riesgo de CI.

4.3. Factores de riesgo de candidiasis invasiva.

- Uso de catéter venoso central (CVC).
- Nutrición parenteral.
- Inmunosupresión 1ª o 2ª a fármacos.
 - LAM, LAL de alto riesgo, LA en recidiva.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Enfermedad injerto contra huésped (EICH) gastrointestinal en trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Neutropenia <500N/μl durante >10 días.
- Corticoterapia prolongada.
- Inmunodeficiencia primaria.
- Colonización por *Candida* spp, especialmente la colonización persistente y la colonización multifocal.
- Ingreso en UCI >7 días.
- Exposición a antibioterapia de amplio espectro >5 días.
- Cirugía mayor reciente, especialmente cirugía abdominal.
- Patología gastrointestinal con disrupción mucosa (p.e. mucositis).
- Pancreatitis necrotizante.
- Transfusión de hemoderivados.
- Diabetes mellitus e hiperglucemia mantenida.
- Fallo renal y técnicas de reemplazo renal.
- Ventilación mecánica invasiva.
- Uso de antagonistas H₂ o inhibidores de bomba protones.
- Neoplasias.
- En neonatos, además: prematuridad (en especial <32 semanas de gestación), peso al nacimiento <1500g (en especial <1000g), enterocolitis necrotizante, corticoesteroides postnatales y retraso en el inicio del trofismo enteral por encima de los 3 días.

4.4. Presentación clínica.

La infección por *Candida* spp. puede presentar múltiples manifestaciones clínicas, dependiendo del estado inmunitario del paciente y de la existencia de factores predisponentes. Desde infecciones superficiales (mucocutáneas, salvo mucosa gastrointestinal) a infecciones profundas (candidiasis invasiva) asociadas o no a cuadro de shock séptico, pudiendo afectar a cualquier órgano. A menudo, la sintomatología inicial es inespecífica e indistinguible de cualquier otra infección. Las formas invasivas suelen debutar como síndrome febril con elevación de reactantes de fase aguda que no responden a antibioterapia empírica de amplio espectro y cuyo foco inicialmente es desconocido, por lo que ante la sospecha de infección por *Candida* spp. se deberá realizar un estudio de extensión tras haber iniciado el tratamiento empírico.

Es característico un ascenso menos pronunciado de la determinación de procalcitonina plasmática respecto a la sepsis por bacilos Gram negativos, a menudo difíciles de diferenciar clínicamente.

Entre las formas invasivas, podríamos diferenciar cuatro grandes grupos de pacientes: **el neonato** (que suele presentarse con afectación orgánica localizada o diseminada - afectación vía urinaria (60%), renal



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

(30%), meningitis (20%), endocarditis (15%), peritonitis (7,7%), endoftalmitis (6%)-), el **paciente hematooncológico** (que suele presentarse en forma de candidemia aislada o candidiasis diseminada), **el paciente portador de CVC por otros motivos** (que se suele presentar en forma de candidemia relacionada con el catéter y, en ocasiones, como endocarditis) **y el paciente en el que se ha realizado cirugía abdominal reciente** (en cuyo caso se suele manifestar como peritonitis candidiásica con o sin candidemia), forma mucho menos frecuente en el paciente pediátrico que en el adulto.

Las formas clínicas de candidiasis son:

- **Candidiasis mucocutánea (no invasiva):** presencia de *Candida* spp en muestras no estériles provocando enfermedad localizada.
 - **Candidiasis orofaríngea/esofágica:** aislamiento de *Candida* spp en mucosa orofaríngea/esofágica formando placas blancas sobre mucosa eritematosa, pudiendo causar disfagia y odinofagia. Las formas esofágicas también causan dolor epigástrico o retroesternal, náuseas y vómitos. Habitualmente se relacionan con infección por el VIH, la diabetes mellitus, el uso de antibióticos de amplio espectro o de corticoesteroides inhalados, y el período neonatal.
 - **Candidiasis urinaria:** aislamiento de *Candida* spp en orina acompañada de signos y síntomas de infección del tracto urinario bajo (leucocituria, disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor hipogástrico) o alto (fiebre, vómitos, puño percusión positiva). La candiduria aislada en un paciente asintomático se debe considerar colonización; en cambio, es un posible marcador de candidemia en el paciente crítico/immunodeprimido/prematuro extremo.
 - **Candidiasis genital/perineal:** aislamiento de *Candida* spp en mucosa genital o perineal con eritema de la mucosa o formación de placas blancas, con o sin prurito.
 - **Candidiasis cutánea:** aislamiento de *Candida* spp en zonas de piel con descamación y signos inflamatorios, especialmente en intertrigos u otras zonas húmedas como en la dermatitis del lactante.
 - **Onicomicosis:** aislamiento de *Candida* spp en uñas provocando hipertrofia y destrucción del tejido ungueal.
- **Candidiasis invasiva (CI):** presencia de *Candida* spp. en sangre u otros líquidos estériles provocando enfermedad.
 - **Candidemia:** presencia de *Candida* spp. en el torrente circulatorio.
 - **Candidiasis localizada:** infección de un órgano específico, con o sin candidemia (infección urinaria, del SNC, peritonitis, endoftalmitis, infección osteoarticular, endocarditis).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- **Candidiasis disseminada:** candidiasis con extensión vía hematogena y con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad. Puede cursar con o sin detección de candidemia.
- **Candidiasis disseminada crónica** (conocida también como candidiasis hepatoesplénica): infección por *Candida* spp. no necesariamente hematogena con afectación predominantemente hepática, esplénica y ocasionalmente de otros órganos (pulmón, riñón, sistema nervioso central (SNC), sinusal, ocular, intestinal...). Se trata de una entidad que presentan de forma casi exclusiva los pacientes oncohematológicos.
- **Candidemia relacionada con el catéter:** hemocultivo positivo a *Candida* spp. y:
 - Después de la retirada del mismo: aislamiento del mismo microorganismo en el hemocultivo periférico y en el cultivo de la punta del catéter (semicuantitativo por técnica de Maki (>15 UFC) o cualitativo por inmersión en caldo de cultivo).
 - Catéter no retirado: sepsis, sin otro foco evidente, en la que el recuento de UFC de *Candida* spp recuperadas de hemocultivos cuantitativos obtenidos de alguna de las luces de cada uno de los catéteres es ≥ 5 veces superior al número de UFC recuperadas de un hemocultivo cuantitativo obtenido simultáneamente por venopunción periférica.
- **Candidiasis congénita:** La candidiasis congénita es una presentación clínica poco frecuente, que se adquiere intraútero o durante el parto. Se produce por infección ascendente a través del canal del parto. El riesgo de infección aumenta en el caso de rotura de membranas, presencia de cuerpo extraño uterino o cervical e historia de candidiasis vaginal. Suele ser una infección localizada en la piel pero ocasionalmente puede producir una infección disseminada, sobretodo en prematuros. Se presenta típicamente en el primer día de vida con una erupción generalizada con máculas eritematosas de 2-4mm y/o pápulas encima de una placa más eritematosa de 5-10mm. Estas lesiones evolucionan a pústulas, vesículas e incluso ampollas. Las palmas y las plantas del recién nacido se afectan frecuentemente. Puede asociar muguet al nacimiento y pápulas amarillentoblanquecinas a nivel del cordón umbilical. En recién nacidos prematuros, la erupción puede ser variable con lesiones pustulares y vesiculares extendidas o zonas maculares eritematosas que parecen una quemadura. Aunque es raro, pueden existir formas sin la afectación cutánea.

4.5. Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en el cultivo y observación directa en muestras estériles o la detección de DNA mediante técnicas de PCR, y se apoya en la sospecha clínica y en exploraciones complementarias.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

A pesar de la existencia de escalas predictivas de CI en adultos que permiten orientar el diagnóstico y el tratamiento empírico en algunos casos, ninguna de ellas está validada para el paciente pediátrico actualmente. Por el momento, no hay suficientes datos para afirmar que esta estrategia modifique el pronóstico en los pacientes pediátricos.

- Hemocultivo (HC) o cultivo de otras muestras biológicas estériles: “gold standard”. La sensibilidad del HC estimada es del 50% (crecimiento medio en 2-3 días) aunque puede alcanzar el 70% asumiendo que se extraiga el máximo volumen admitido por los frascos de hemocultivo en cada muestreo y que el muestreo se realice de forma periódica y frecuente durante todo el periodo de riesgo de candidemia. Por otro lado, ésta puede disminuir en casos de candidemia de bajo grado, candidemia intermitente, candidiasis profunda sin candidemia o candidiasis diseminada crónica. Para aumentar la rentabilidad del hemocultivo en el caso de pacientes neonatales y prematuros, se recomienda recoger al menos 1 ml de muestra; y en el mayor de 2.500g, si es posible, de 2 ml.

- Microscopia directa: tinción de Gram, tinción de KOH, blanco de calcoflúor. Algunas especies de *Candida* spp. pueden formar pseudohifas (*C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. albicans* y *C. tropicalis*) o hifas (*C. albicans*, *C. tropicalis*), aunque no es una característica constante y raramente se observan en medio líquido.

- Amplificación de material genético por técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) a *Candida* spp. en sangre: Recientemente nuestro laboratorio ha incorporado una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección y amplificación de material genético de *Candida* spp. Los meta-análisis publicados hasta la fecha indican buenos resultados de sensibilidad y especificidad en casos de pacientes con candidemia documentada y alto riesgo pero la sensibilidad y la especificidad disminuyen a medida que el episodio de candidiasis se categoriza como “probable” o “posible”. Se desconoce el rendimiento de las técnicas moleculares en la situación de candidiasis hepatoesplénicas. Uno de los principales factores que limitan la sensibilidad es el volumen de partida (a menor volumen, menor sensibilidad).

A continuación se destacan aspectos importantes de su realización, interpretación e indicación:
Características y condiciones de uso:

-La PCR a *Candida* spp. es una **técnica complementaria** al cultivo convencional, por lo que siempre se deberá realizar de forma concomitante a un hemocultivo o cultivo del líquido estéril correspondiente.

-Las ventajas que proporciona son su alto valor predictivo negativo y **acortar el tiempo de respuesta con** respecto al cultivo convencional. Se prevé realizar la técnica de lunes a viernes laborables y obtener resultados en menos de 24 horas. Debido a sus características técnicas no se podrá realizar en horario de guardia o los días festivos.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

-Permite identificar de forma específica *C. glabrata* y *C. krusei*. Identifica *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* como un grupo denominado "*Candida* spp.". Es posible que dentro de este grupo se identifiquen otras especies de *Candida* spp.

-El resultado que ofrece es **cuantitativo** (Positivo/Negativo/Reacción inhibida). No proporciona datos cuantitativos.

-No proporciona datos adicionales de sensibilidad, excepto los extrapolables de la identificación de especie (*C. glabrata* y *C. krusei* son intrínsecamente resistentes a fluconazol).

-Se puede utilizar en **sangre y en otros líquidos estériles**. No está indicado realizarla en orina u otras muestras no estériles.

-El volumen mínimo necesario es de **0,5 ml** aunque es preferible realizar la prueba con un volumen de 1 ml. Se recomienda vivamente realizar la extracción ANTES de iniciar tratamiento antifúngico para maximizar su rendimiento

-Se recomienda extraer la muestra de sangre por **venopunción**. La extracción a través de catéter tiene alto riesgo de falsos positivos (contaminación por manipulación del dispositivo con levaduras colonizantes de la piel, colonizaciones de bajo grado del catéter que no tienen significación clínica).

-La muestra de sangre se debe remitir en tubo con EDTA (tubo de tapón lila). NO se realizará en sangre inoculada en frascos de hemocultivo, en tubos con otros anticoagulantes o en tubos sin anticoagulante (rendimiento en suero inferior al de sangre completa).

-NO se admitirán solicitudes como prueba ampliada a realizar en muestras de sangre que se hayan remitido para realizar pruebas bioquímicas, inmunológicas o hematológicas. Tampoco se admitirá como prueba ampliada en muestras de sangre en las que ya se hayan realizado de PCR virales o PCR bacterianas que, por tanto, ya hayan sido manipuladas.

Indicaciones

En sangre periférica:

- Si los pacientes reciben profilaxis antifúngica: sospecha de candidemia de brecha o candidiasis invasiva de brecha en pacientes en los que se pretenda realizar tratamiento antifúngico empírico.
- Pacientes que no reciben profilaxis antifúngica: sólo en casos de alta sospecha de candidemia que obligue al inicio de tratamiento antifúngico empírico. En los pacientes de baja sospecha se realizará únicamente hemocultivo.

En LCR:

- Pacientes de alto riesgo con sospecha de candidiasis de SNC en los que se realice punción lumbar por ese motivo.

En otros líquidos estériles (humores intraoculares, líquido articular):

- Sólo en caso de alto riesgo (antecedente de traumatismo penetrante y signos de infección que no responden a tratamiento antibacteriano empírico o en caso de candidiasis con candidemia previa documentada).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

- En casos de candidiasis abdominal, consultar antes con Infectología o con Microbiología. NO se realizará en muestras de drenajes abdominales instalados durante más de 24 h.

Consideraciones

No se debe utilizar como técnica de cribado en paciente con factores de riesgo pero asintomáticos.

No utilizar para monitorización rutinaria de respuesta terapéutica a menos que se sospeche infección invasora de brecha.

En el contexto del cuidado médico rutinario, NO se debe utilizar para determinar la duración del tratamiento antifúngico.

- Otras técnicas **no utilizadas en nuestro centro por falta de validación y especificidad** son: el **antígeno manano y antimanano** y la **detección de β -D-glucano**. La técnica de detección manano-antimanano no se puede utilizar de forma aislada y, de hecho, se ha sugerido el uso conjunto con la detección molecular y/o la detección de β -D-glucano ya que no presenta el mismo rendimiento para las diferentes especies de *Candida* spp. causantes de candidemia. No existen algoritmos definidos sobre cual debería ser la secuencia de uso de las técnicas para introducción en la práctica clínica rutinaria. La utilidad del β -D-glucano empieza a estar definida en situaciones concretas como las candidiasis abdominales de los pacientes adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Sus principales limitaciones son su carácter "panfúngico" (no indica qué tipo de hongo es responsable de la infección) y las reacciones falsamente positivas. Apenas existe literatura relacionada con la utilidad de esta técnica en población pediátrica. Tampoco existen algoritmos de uso claramente definidos. Parece perfilarse como una técnica de cribado útil por su elevado valor predictivo negativo.

A continuación se exponen los criterios diagnósticos de IFI según las definiciones del grupo EORTC/MSG (*Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group*):

- **Candidiasis probada:** crecimiento de *Candida* spp. en sangre u otras muestras estériles o bien la observación por microscopía directa en muestras estériles. Aplicable a cualquier paciente pediátrico.
- **Candidiasis probable** (en ausencia de criterios diagnósticos de candidiasis probada): debe cumplir los siguientes criterios (al menos 1 de cada). Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido.
 - Criterios del paciente:
 - Neutropenia $<500/\text{mm}^3$ durante >10 días.
 - Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
 - Corticoterapia (mínimo equivalente a $0.3\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ de prednisolona durante >21 días).
 - Tratamientos depletores de células T en los últimos 90 días: ciclosporina, antagonistas del TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept), otros anticuerpos antimonoclonales (alemtuzumab) o análogos de nucleósidos.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Inmunodeficiència primària greu (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada greu).
- Criterios clínicos:
 - Lesiones focales o realce meníngeo en pruebas de imagen de SNC.
 - Abscesos hepatoesplénicos.
 - Afectación ocular.
- Criterios microbiológicos:
 - Prueba indirecta: detección de β -D-glucano en suero, cuya utilidad, sensibilidad y especificidad no está validada en pediatría, motivo por el cual no se realiza en nuestro centro de forma rutinaria.
 - Asimismo, se podría añadir en este apartado la positividad de PCR a *Candida* spp., teniendo en cuenta que ésta no está incluida en la clasificación de la EORTC/MSG por falta de estandarización de la técnica.
- **Candidiasis posible** (en ausencia de criterios diagnósticos de candidiasis probada): al menos 1 criterio del paciente y 1 criterio clínico, sin criterios microbiológicos. Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido.

En **neonatos** no existen criterios diagnósticos definidos y sólo es aplicable el criterio de candidiasis probada. La forma de presentación clínica suele ser en forma de sepsis larvada a partir de la tercera semana de vida, afectando especialmente a recién nacidos de muy bajo peso, con síntomas inespecíficos como letargia, intolerancia alimentaria, hiperbilirrubinemia, apnea, distensión abdominal, bradicardia, perfusión periférica disminuida, hiperglucemia, crisis comiciales, inestabilidad cardiovascular y/o distrés respiratorio. En los casos graves pueden cursar con fallo multiorgánico. Las alteraciones analíticas son sutiles al inicio y predomina la trombocitopenia como signo característico. La combinación de hiperglucemia persistente y trombocitopenia en un paciente con clínica de sepsis con cultivos bacterianos negativos, PCR elevada y mala respuesta a los antibióticos se debe considerar la posibilidad de candidemia. La característica típica de la candidemia en neonatos especialmente en <1000g es la afectación multiorgánica. Dado que la confirmación microbiológica es difícil se requiere un alto índice de sospecha y el inicio de un tratamiento antifúngico precoz.

4.6. Estudio de extensión.

Se debe realizar estudio de extensión a todos los pacientes con sospecha clínica de candidemia que conlleve el inicio de tratamiento antifúngico empírico o anticipado, o con candidemia confirmada:

- **Sedimento y urocultivo:**
 - Indicado de inicio en el estudio de infección. Se debe extraer sedimento y urocultivo en caso de no haberse realizado previamente para descartar afectación urinaria.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

- **Fondo de ojo:**
 - Durante la primera semana si es posible según el estado del paciente tras el diagnóstico/sospecha clínica.
 - En pacientes neutropénicos esta exploración debe repetirse cuando recuperen el recuento de neutrófilos.
- **Ecografía abdominal:**
 - Durante la primera semana tras el diagnóstico/sospecha clínica.
 - En pacientes neutropénicos esta exploración debe repetirse cuando recuperen el recuento de neutrófilos.
 - Se valorará la afectación renal especialmente en caso de candiduria.
- **Ecocardiografía:**
 - Durante la primera semana tras el diagnóstico/sospecha clínica o inmediatamente en caso de sospecha clínica de endocarditis infecciosa.
- En caso de sintomatología neurológica, así como en el paciente neonatal, se debe realizar también:
 - Punción lumbar (si la situación clínica del paciente lo permite) y estudio de imagen del SNC (RM preferiblemente en el paciente pediátrico; y en el neonato ecografía transfontanelar y posteriormente RM si se detectan lesiones).
 - Valorar realizar también estas exploraciones en caso de incapacidad para objetivar sintomatología neurológica debido a la situación clínica (sedación profunda sin posibilidad de realización de ventana neurológica).

4.7. Seguimiento.

Se deberá realizar HC cualitativo periférico de control **cada 48 horas hasta desaparición de la fiebre y hasta que se disponga de uno o más HC seriados negativos**, con tal de establecer el momento de desaparición de la candidemia y la duración del tratamiento.

4.8. Profilaxis de la candidiasis invasiva.

La profilaxis primaria estaría indicada en los pacientes considerados de alto riesgo de desarrollar una IFI, teniendo en cuenta la epidemiología de cada centro. Se considera alto riesgo aquella población con una incidencia de IFI >10% (**situación que no se cumple en la UCIP/UCIN de nuestro centro**). La profilaxis secundaria se define como el tratamiento mantenido de una IFI probable o probada ya tratada en un paciente de alto riesgo, que se mantendrá mientras la condición de inmunosupresión persista en este paciente.

Existen una serie de medidas para disminuir la incidencia de CI en nuestro centro:

- Seguir las recomendaciones habituales de lavado de manos del personal sanitario.
- Seguir las recomendaciones habituales de aislamiento de los pacientes que lo requieran.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Uso racional de la antibioterapia de amplio espectro.
- Retirada de dispositivos innecesarios.
- Profilaxis farmacológica:
 - Paciente afecto de una inmunodeficiencia primaria: seguir las recomendaciones de los protocolos específicos.
 - Paciente oncohematológico: seguir recomendaciones del protocolo específico.
 - Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS): seguir recomendaciones de los protocolos específicos.
 - Pacientes con sospecha o certeza de perforación de víscera hueca, especialmente intestino delgado: fluconazol IV (6 mg/kg/día).
 - No se recomienda administrar profilaxis antifúngica en el resto de pacientes dada la baja incidencia de infección invasiva por *Candida* spp. en nuestras unidades de cuidados intensivos, que presentan una incidencia de CI de alrededor del 1% en los últimos 6 años. Su uso se individualizará para casos concretos.
 - En casos muy seleccionados que requirieran recibir profilaxis (se recomienda contactar con UPIIP), ésta se realizaría con fluconazol a dosis de 3-6 mg/kg/día, 2 días a la semana durante 6 semanas en neonatos de peso < 1000g. En el resto de los pacientes la dosis sería de 6mg/kg/día.

4.9. Tratamiento de CI.

El tratamiento de la CI incluye:

1.- La optimización de los factores predisponentes

2.- El control del foco de infección en cada situación, ya sea mediante la retirada de dispositivos o cirugía si es necesaria

3.- La administración de tratamiento antifúngico sistémico precoz.

La elección del tratamiento más apropiado dependerá de una serie de consideraciones que se deberán valorar en cada situación: profilaxis antifúngica previa, afectación renal o del SNC, disfunciones orgánicas del paciente, espectro antimicrobiano, sensibilidad de las cepas aisladas, características generales del antifúngico, presencia de disfunción renal y/o uso de técnicas de depuración, toxicidad, interacciones farmacológicas potenciales entre otros e indicación pediátrica (**ver anexos A y B**).

El **paciente neonatal** tiene más riesgo de infección diseminada, con afectación de la vía urinaria (hasta el 60% de las CI) y del SNC (20% meningitis, con aproximadamente un 50% de las meningitis por *Candida* spp. en neonatos con hemocultivos negativos). La detección de candiduria en ausencia de candidemia en este grupo de edad nos obligaría a evaluar el paciente ante la posibilidad de candidiasis



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

invasiva (completando todo el estudio) y a la realización de un tratamiento precoz. Por lo tanto, se deberán considerar estas posibilidades al escoger el tratamiento antifúngico más adecuado.

En neonatos con **candidiasis congénita**, la evolución y el tratamiento dependen de las manifestaciones clínicas y de la edad gestacional. En recién nacidos a término las formas cutáneas se suele resolver en una semana con descamación posterior y puede tratarse normalmente mediante tratamiento tópico. Si presentan clínica sistémica se debe iniciar tratamiento antifúngico sistémico. En recién nacidos prematuros existe un elevado riesgo de desarrollar una CI, por lo que en este grupo de pacientes está indicado el tratamiento sistémico previa recogida de cultivos cutáneos, hemocultivo, urocultivo y de LCR hasta obtener los resultados.

La elección de las diferentes candidinas en el presente protocolo se basa en sus fichas técnicas en las que constan la edad mínima a partir de la que se pueden administrar (micafungina recomendada en mayores de 3 meses aunque se acepta su uso en neonatos según ficha técnica y caspofungina en mayores de 12 meses - aunque datos limitados en pacientes por debajo de esta edad sugieren dosis de 25 mg/m² cada 24h en menores de 3 meses y de 50 mg/m² cada 24h entre 3-11 meses -, y anidulafungina no indicada en el paciente pediátrico) y sus indicaciones específicas (i.e, caspofungina es la única con indicación específica de tratamiento empírico en el paciente pediátrico neutropénico) a fecha de redacción del protocolo.

4.9.1. Tratamiento empírico en paciente con sospecha de CI:

El tratamiento empírico de la CI está indicado en las siguientes situaciones:

- Shock séptico en pacientes con factores de riesgo para CI o colonizado por *Candida* spp.
- Persistencia de síndrome febril al 5º día de tratamiento con antibioterapia IV de amplio espectro en pacientes neutropénicos con factores de riesgo para CI sin otra causa conocida de fiebre. Se valorará individualmente realizar esta actuación en el paciente no neutropénico.
- En neonatos, el tratamiento antifúngico empírico debe considerarse en pacientes que presenten factores de riesgo y una clínica compatible con sepsis con cultivos bacterianos negativos, mala respuesta a los antibióticos, aumento de PCR, hiperglucemia persistente y/o trombocitopenia.

Elección del tratamiento empírico:

- **Paciente no neutropénico:**
 - Paciente hemodinámicamente estable, sin exposición previa a azoles, sin sospecha de afectación de SNC, sin alteración importante del perfil hepático (AST/ALT<400UI/L y bilirrubina total <5,5mg/dl fuera del periodo neonatal): fluconazol IV (12 mg/kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida según edición más reciente de Neofax® (ver anexos).
- Paciente hemodinámicamente inestable, exposición previa a azoles, colonización por *Candida* spp. resistente a fluconazol (o potencialmente resistente: *C. glabrata* o *C. Krusei*, aunque es nuestro medio la última es excepcional en pacientes pediátricos) o alteración importante del perfil hepático:
 - 0-3 meses: anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5 mg/kg/día).
 - >3 meses (si se descarta afectación de SNC): micafungina IV (2-4 mg/kg/día).
 - En caso de no poderse descartar afectación del SNC: anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5 mg/kg/día) hasta haber descartado dicha afectación.
- En los casos anteriores, se valorará añadir fluconazol IV al tratamiento en caso de afectación urinaria si no es posible desescalar el tratamiento a fluconazol en monoterapia.
- **Paciente neutropénico:**
 - Neonato (<1 mes) o exposición previa a azoles o colonización por *Candida* spp. resistente a fluconazol (o potencialmente resistente: *C. krusei* o *C. glabrata*), o posibilidad de afectación de SNC: anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5 mg/kg/día).
 - Primera elección en el resto de pacientes neutropénicos (si no se sospecha una infección fúngica invasiva por un hongo filamentosos): equinocandina IV.
 - 1-12 meses (si se descarta afectación de SNC y renal): micafungina IV (2-4 mg/kg/día).
 - >12 meses (si se descarta afectación de SNC y renal): caspofungina IV (70 mg/m²/día el primer día y posteriormente 50 mg/m²/día)
 - Si el paciente presenta alto riesgo de infección invasiva por hongo filamentosos se debería aportar empíricamente cobertura frente a estos microorganismos priorizando: anfotericina B liposomal IV (5mg/kg/día) (ver protocolo específico). Voriconazol sería otra alternativa eficaz en estos casos, en pacientes ≥ 2 años (ver tabla de dosificación según edad y peso).
 - En los casos anteriores, en caso de afectación urinaria se valorará añadir al tratamiento fluconazol IV si no es posible desescalar el tratamiento a fluconazol en monoterapia.
 - Alternativa en paciente hemodinámicamente estable, sin exposición previa a azoles ni colonización por *Candida* spp. resistente, sin alteración importante del perfil hepático (AST/ALT<400UI/L o Bilirubina total <5,5mg/dl): fluconazol IV en monoterapia (12 mg/Kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día).
 - En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida según edición más reciente de Neofax® (ver anexos).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

En todos los casos, cuando el paciente se estabilice, la infección se haya controlado y se haya confirmado la sensibilidad de la cepa aislada, se desescalará el tratamiento a fluconazol IV/VO (a poder ser a partir de los 3-5 días del tratamiento).

- Retirada de catéter venoso central (CVC): recomendada siempre que sea posible.

- Retirada obligada si:
 - Paciente neutropénico: en todos los casos.
 - Paciente neonatal: en todos los casos.
 - Cuadro de shock séptico o sepsis grave.
 - Candidemia de origen en catéter.
 - Signos inflamatorios locales en relación al catéter.
 - Infección del trayecto o del reservorio.
 - Tromboflebitis, endocarditis u osteomielitis relacionadas con el catéter.
 - Paciente con cardiopatía congénita o válvula protésica.
 - Cultivos positivos a las 72 horas de tratamiento adecuado.
 - Recidiva precoz (antes de los 30 días) de una infección relacionada con un catéter no retirado.
 - Cuando la candidemia está producida por una especie de *Candida* spp. sensible al azol que el paciente recibía como profilaxis.
 - Sospecha de infección de un catéter periférico.
- En casos con indicación de retirada de CVC que excepcionalmente no pueda ser retirado, el tratamiento sistémico de elección será con una equinocandina o anfotericina B liposomal y se valorará realizar sellado con anfotericina B liposomal (2,5 mg/mL)-heparina (66UI/ml) (preparación disponible en farmacia de nuestro centro), cada 24 horas (necesaria según estabilidad de la preparación) hasta un mínimo de 10-14 días, aunque se desconoce la duración y la frecuencia óptima del sellado. Las candidinas presentan excelente actividad frente a biopelículas de *Candida* spp- en modelos un vitro e in vivo de infección de catéter pudiéndose plantear un sellado con micafungina 5mg/ml.

- Duración de tratamiento y modificación del mismo según formas clínicas:

En aquellos pacientes con cultivos iniciales negativos y estudio de extensión negativo se deberá suspender el tratamiento antifúngico tan pronto como se conozcan los resultados de los exámenes complementarios realizados, o bien desescalar a profilaxis en el caso de que la requieran por su patología de base.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

Se recomienda desescalar tratamiento antifúngico a fluconazol IV/OR cuando se cumplan todos los siguientes criterios:

- Paciente estable.
- Negativización de hemocultivo.
- Microorganismo sensible a fluconazol.
- Ausencia de contraindicaciones a fluconazol.

Considerar desescalar tratamiento a voriconazol oral en CI por *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. guilliermondii* resistentes a fluconazol y con sensibilidad comprobada a voriconazol (ver tabla de dosificación según edad y peso).

4.9.2. Tratamiento de las diferentes formas de infección invasiva por *Candida* spp.

A) Candidemia aislada

- El tratamiento debe mantenerse hasta **14 días a partir del primer HC negativo** en el paciente con infección documentada y en el paciente con sospecha franca de CI no documentada que responde correctamente al tratamiento antifúngico empírico. Para la suspensión del tratamiento se deberán cumplir también los siguientes criterios:
 - Resolución de la clínica.
 - Desaparición de la fiebre.
 - Ausencia de complicaciones infecciosas metastásicas.
 - Considerar excepciones que requieren prolongar el tratamiento en las que puede ser necesario mantener el tratamiento supresor de forma prolongada.

B) Otras formas de candidiasis invasiva

- Tracto urinario:
 - En todos los casos se valorará la retirada o recambio de la sonda uretral.
 - Candiduria asintomática:
 - La retirada de la sonda vesical (y a poder ser de la antibioticoterapia sistémica que reciba el paciente) es suficiente en más de la mitad de los casos para la resolución de la candiduria asintomática.
 - La candiduria asintomática no debe tratarse con antifúngicos en el paciente excepto en el caso de pacientes de alto riesgo (paciente inmunodeprimido – incluyendo desnutrido, insuficiencia renal crónica, gran quemado,...- o neonato <1.500g en los que puede ser un marcador de potencial candidemia y paciente que recibirá un



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

procedimiento urológico que suponga una manipulación activa de vía urinaria en los siguientes días como profilaxis). El estado de portador de sonda vesical permanente no se considera una indicación de tratamiento antifúngico por si misma. El tratamiento de la candiduria asintomática en el resto de pacientes no mejora el pronóstico de los pacientes que la presentan.

- En el paciente tributario de tratamiento antifúngico, se repetirá el sedimento urinario 2-3 horas tras retirar o recambiar la sonda uretral. Si se confirma, se iniciará fluconazol IV (12 mg/Kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día).
- Duración total (IV+VO): 2 semanas desde negativización de cultivos y de la retirada o recambio de la sonda uretral.
- En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
- Candidiasis urinaria, cistitis, pielonefritis:
 - La presencia de leucocituria en paciente portador de sonda vesical no diferencia colonización de infección urinaria por *Candida* spp.
 - Estable hemodinámicamente: fluconazol IV/VO, 2 semanas (cistitis: 3 mg/Kg/día; pielonefritis: 6 mg/Kg/día).
 - En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
 - Inestabilidad hemodinámica:
 - Añadir anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (3mg/kg/día). Desescalar a fluconazol si cepa sensible en cuanto se haya conseguido estabilidad hemodinámica.
 - Cepa resistente a fluconazol:
 - Cistitis/pielonefritis: anfotericina B desoxicolato IV (0,3mg-0,6mg/kg/día), 1-2 semanas. No existen datos específicos de farmacodinámica y farmacocinética en neonatos, por lo que las dosis se extrapolan de las pautas para el paciente pediátrico. ALERTA DE ADMINISTRACIÓN: Para evitar los efectos adversos relacionados con la administración se recomienda premedicación con analgésicos y antihistamínicos sistémicos, hidratación previa con SSF, reposición de Na⁺ y control de la aparición de acidosis tubular. Solicitar como medicación extranjera (AMPHOTERICIN X-GEN 50 mg, polvo para solución inyetable).
 - Posibilidad de complementar con irrigaciones de la vejiga con Anfotericina B desoxicolato durante 1-7 días (disolución 50mcg/mL en agua estéril, solicitar preparación al Servicio de Farmacia).
 - En caso de contraindicación o efectos adversos con anfotericina B



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

deoxicolato, se recomienda consultar a un infectólogo pediátrico para valorar otras opciones.

- Micetoma o absceso renal:
 - Requiere resección quirúrgica además de tratamiento antifúngico prolongado, desde el diagnóstico hasta 2 semanas después de la intervención y/o del primer urocultivo negativo.
 - Valorar irrigaciones a través de nefrostomía con anfotericina B desoxicolato 50mcg/mL (solicitar preparación en farmacia).
- Candidiasis diseminada crónica (CDC):
 - <12 meses: micafungina IV (4 mg/kg/día) o anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5 ó 3 mg/kg/día según afectación de SNC) hasta estabilización del cuadro y negativización de los cultivos.
 - >12 meses: caspofungina IV (70 mg/m² el primer día y posteriormente 50 mg/m²) o anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5 ó 3 mg/kg/día según afectación de SNC) hasta estabilización del cuadro y negativización de los cultivos.
 - Una vez el paciente está estable y se disponga de la sensibilidad de la cepa, se desescalará si es posible el tratamiento a fluconazol IV. Posteriormente se mantendrá un tratamiento prolongado con fluconazol VO o con voriconazol (según antifungigrama, en >2 años, ver tabla de dosificación según edad y peso) hasta recuperación hematológica y la resolución o calcificación de las lesiones (suele requerir varios meses de tratamiento). Si el paciente está estable al debut de la infección, no ha recibido profilaxis con fluconazol, no presenta afectación de SNC y es una CDC producida por una especie sensible a fluconazol, se valorará iniciar directamente con fluconazol IV (12 mg/Kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día) y posteriormente completar tratamiento por vía oral.
 - En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
 - Se deberá realizar seguimiento mediante pruebas de imagen (Ecografía, TC, PET-TC o RM) hasta el final del tratamiento.
 - Algunos autores consideran esta entidad una forma de reconstitución inmune y proponen tratamiento con corticoides en caso de persistencia de fiebre, especialmente durante la recuperación inmunológica.
- Infección del SNC:
 - Se debe realizar estudio de LCR incluyendo citoquimia (típicamente ligera pleocitosis, con proteínas elevadas y glucorraquia disminuida, aunque en ocasiones puede ser normal), cultivo y PCR a *Candida spp.* en LCR, y prueba de imagen de SNC (idealmente RM), además del resto de estudio de infección de CI.
 - Tratamiento: anfotericina B liposomal IV (5 mg/kg/día).
 - Alternativa: fluconazol a dosis altas (12 mg/kg/día).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

- En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
- Valorar añadir flucitosina 100mg/kg/día en 4 dosis en caso de mala respuesta a anfotericina B liposomal. Su uso no se recomendará en nuestro centro al no poder monitorizar sus concentraciones plasmáticas.
- Siempre deben retirarse los dispositivos intraventriculares.
 - En caso de no poderse retirar, se recomienda contactar con la Unitat de Patologia Infecciosa e Immunodeficiències de Pediatria (UPIIP) y valorar la administración de anfotericina B desoxicolato a través del dispositivo (solicitar preparación en farmacia).
- Desescalar tratamiento a fluconazol tras comprobar buena respuesta y estabilidad del paciente. En caso de resistencia a fluconazol, considerar cambio a voriconazol oral en >2años (ver tabla de dosificación según edad y peso).
- Duración: mínimo 2 semanas tras el primer cultivo negativo y tras comprobar la desaparición de la clínica y las alteraciones de LCR (mediante punción lumbar de control tras dos semanas de tratamiento) y de las pruebas de imagen.
- Endoftalmitis (se deberá acordar tratamiento con oftalmología pediátrica):
 - Sin vitritis:
 - Cepa susceptible a fluconazol: fluconazol IV (12 mg/Kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día). En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
 - Cepa resistente a fluconazol: voriconazol (ver tabla de dosificación según edad y peso. En neonatos, contactar con UPIIP) o anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (5mg/kg/día)
 - +/- flucitosina IV (100mg/kg/día en 4 dosis).
 - Si además existe afectación macular se añadirá anfotericina B desoxicolato (5-10mcg/0.1ml) o voriconazol intravítreo (50-200mcg/0.1ml). Contactar con Oftalmología Pediátrica.
 - Si existe vitritis:
 - En todos los casos se añadirá al tratamiento sistémico anfotericina B desoxicolato (5-10mcg/0.1ml) o voriconazol (50-200mcg/0.1ml) intravítreo. Contactar con Oftalmología Pediátrica.
 - Valorar con Oftalmología Pediátrica la necesidad de realizar vitrectomía.
 - Duración: mínimo 4-6 semanas, prolongar hasta resolución de lesiones.
- Peritonitis:
 - Se deberá realizar tratamiento empírico en pacientes con clínica de infección intraabdominal y factores de riesgo de candidiasis, incluyendo cirugía abdominal reciente o pancreatitis necrotizante.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Se considerará peritonitis candidiásica aquella en que la bioquímica del líquido peritoneal esté alterada y el cultivo intraoperatorio o extraído de un drenaje colocado <24h antes sea positivo.
- En caso de cirugía recoger muestras de >1cc de líquido o de > de 1 g de tejido, procesándolo lo antes posible para bioquímica, tinción Gram y cultivo cualitativo (indicar si el drenaje lleva > ó < 24 horas colocado). No se considera una muestra correcta aquella recogida con escobillón.
- El cultivo positivo de una muestra recogida de un drenaje peritoneal en un periodo superior a 24 horas desde su colocación, tan sólo se debe valorar como colonización. No se deben realizar cultivos posteriores procedentes del drenaje de manera repetida. Si se necesita comprobar respuesta al tratamiento se podría realizar un cultivo por punción a los 4-5 días de iniciar tratamiento.
- Se requiere control quirúrgico del foco (drenaje, desbridamiento).
- Elección del tratamiento antifúngico sistémico: igual que en el tratamiento empírico del paciente no neutropénico.
 - Valorar asociarlo con tratamiento por vía intraperitoneal (ver protocolo de antibioterapia en paciente pediátrico sometido a diálisis peritoneal).
- Duración: mínimo 14 días desde que se ha realizado el drenaje o desbridamiento apropiado, tras comprobar la desaparición de la clínica.
- Infección relacionada con el catéter (ver protocolo específico en www.upiip.com):
 - Cultivo positivo de punta de catéter retirado >15 UFC: realizar nuevo HC y PCR a *Candida* spp. e iniciar fluconazol cumpliendo 14 días de tratamiento desde primer HC negativo.
 - Cultivo positivo de CVC no retirado:
 - Indicación de retirada de catéter y de tratamiento antifúngico sistémico.
 - Sellado de la vía con anfotericina B liposomal (2,5 mg/mL)-heparina (66UI/ml) (preparación disponible en farmacia de nuestro centro), cada 24 horas (necesaria según estabilidad de la preparación) para el sellado de catéteres hasta su retirada puede contribuir al control de la candidiasis en combinación con el tratamiento sistémico en aquellos casos en los que resulta imposible retirar el catéter. Se deberá realizar cada 24 horas y su duración variará entre 10-14 días (aunque se desconoce la duración y la frecuencia óptima del sellado). Hay escasa experiencia en sellados con equinocandinas (aunque su actividad anti-biopelícula es mejor que la de anfotericina B en estudios experimentales).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

- Se realizarán hemocultivos cualitativos de control, únicamente del catéter, cada 48h para comprobar una respuesta microbiológica adecuada, basada en la negativización de los cultivos.
- Si después de 72 horas con tratamiento adecuado persiste la fiebre o la candidemia, obliga a prolongar el tratamiento durante 4-6 semanas.
- Sólo en caso de no poder sellar el CVC (imposibilidad de obtener nuevos accesos), el tratamiento antifúngico se administraría a través de la luz infectada del catéter como opción terapéutica, previa aspiración de la totalidad del contenido del catéter.
- Tromboflebitis supurativa:
 - Indicación de retirada del catéter.
 - Se recomienda incisión y drenaje de la zona o bien resección de la vena afecta.
 - Tratamiento:
 - Anfotericina B liposomal IV (3 mg/kg/día).
 - O bien, equinocandina.
 - 1-12 meses: micafungina IV (4 mg/kg/día IV).
 - >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m², siguientes dosis 50 mg/m²/día en 1 dosis).
 - O bien, fluconazol (12 mg/Kg/día el primer día y posteriormente 6 mg/Kg/día).
 - En neonatos: ver tabla de dosificación según edad gestacional y días de vida.
 - Si estabilidad clínica, HC de control negativos y sensibilidad comprobada, desescalar a fluconazol IV en caso de haber iniciado tratamiento con anfotericina B liposomal o equinocandina.
 - Duración: mínimo 2 semanas tras negativización de hemocultivo (idealmente mantener hasta la resolución del trombo).
- Endocarditis (ver protocolo específico):
 - Indicación de cirugía en todos los casos (preferentemente reemplazo valvular).
 - Indicaciones de cirugía precoz: abscesos perivalvulares, fistulas, embolismos sistémicos después de inicio de tratamiento efectivo, candidemia o fiebre después de 10 días de tratamiento efectivo, endocarditis protésica con insuficiencia moderada o grave por disfunción de la prótesis o dehiscencia de válvula parcial.
 - Indicación de recambio de dispositivos endovasculares.
 - Tratamiento antifúngico:



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (3-5mg/kg/día en 1 dosis) +/- flucitosina IV (100mg/kg/día en 4 dosis). Su uso no se recomendará en nuestro centro al no monitorizarse sus concentraciones plasmáticas.
- O bien una equinocandina a dosis altas:
 - 1-12 meses: micafungina IV (4 mg/kg/día IV).
 - >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m²/día en 1 dosis y posteriormente 50mg/m²).
- En neonatos: anfotericina B liposomal (ambisome®) IV (3-5 mg/kg/día) como terapia de inhibición a largo plazo mientras se valorará individualmente la necesidad de cirugía.
- Si estabilidad clínica, HC de control negativos y sensibilidad comprobada, desescalar a fluconazol IV (6-12mg/kg/día en 1 dosis) o bien a voriconazol IV o posaconazol IV (ver guía de antifécciosos en pediatría de nuestro centro de 2014 para posología) en caso de resistencia a fluconazol.
- Duración mínima: 6 semanas desde la cirugía.
 - Si no ha sido posible la cirugía, se recomienda supresión crónica con fluconazol (6-12mg/kg/día en 1 dosis), o anfotericina B liposomal (5mg/kg/día) en caso de neonatos.
 - Puede ser necesario tratamiento más prolongado en caso de abscesos perivalvulares.
- Infección de marcapasos, desfibrilador implantado, dispositivo de asistencia ventricular o terapia con ECMO:
 - Indicación de retirada del dispositivo siempre que sea posible.
 - Tratamiento antifúngico: el mismo que en endocarditis candidiásica.
 - En caso de terapia con ECMO aumentar dosis de anfotericina B liposomal a 5mg/kg/día (ver apartado posterior de paciente en tratamiento antifúngico y sometido a ECMO).
 - Duración: 4-6 semanas tras retirada del dispositivo.
 - Si no ha sido posible retirar el dispositivo se recomienda mantener terapia supresora con fluconazol.
- Infección osteoarticular: Dada la rareza de esta forma de presentación, se recomienda valorar cada caso conjuntamente con la UPIIP y con Traumatología Pediátrica.
 - Fluconazol IV (6 mg/kg/día).
 - Alternativa: ABL (3mg/kg/día) o equinocandina IV:
 - 1-12 meses: micafungina IV (4 mg/kg/día IV).



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

- >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m², siguientes dosis 50 mg/m²/día en 1 dosis).
- Tras dos semanas de tratamiento con ABL o equinocandina IV, desescalar a fluconazol (6 mg/kg/día) si cepa sensible.
 - Duración: En caso de osteomielitis: 6-12 meses. En artritis séptica: mínimo 6 semanas tras intervención.
 - Tratamiento quirúrgico
 - Valorar con Traumatología Pediátrica en cada situación la necesidad de intervención quirúrgica en caso de osteomielitis y drenaje quirúrgico siempre indicado en artritis.
- Tracto respiratorio (BAL o AT): el aislamiento de *Candida* spp. en el tracto respiratorio carece de valor como marcador de enfermedad y sólo indica colonización. La infección respiratoria por *Candida* spp. es una entidad extremadamente rara que se puede producir secundariamente a broncoaspiración o por diseminación hematógena. Para su diagnóstico se requiere la evidencia histopatológica de invasión por *Candida* spp. en una muestra pulmonar.

4.9.3. Tratamiento de las diferentes formas de infección no invasiva por *Candida* spp.

- Candidiasis orofaríngea:
 - Miconazol oral (tópico): 1 aplicación cada 8-24h o nistatina oral (tópico) 100.000 UI - 400.000UI c/6h, 7-14 días.
 - Afectación moderada-grave o que no desaparece tras tratamiento tópico: fluconazol oral (6-12mg/kg/día), 7-14 días.
 - Cepa resistente a fluconazol: itraconazol solución oral (no cápsulas) (3-5mg/kg/día en 2 dosis) o posaconazol oral (<13 años: solución oral 4mg/kg/8horas; >13años y >45kg: comprimidos 300mg/24h), 28 días. Alternativa: voriconazol oral (ver tabla de dosificación según edad y peso).
 - Refractariedad: anfotericina B liposomal ABL IV (3mg/kg/día) o equinocandina IV:
 - 1-12 meses: micafungina IV (4 mg/kg/día IV).
 - >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m², siguientes dosis 50 mg/m²/día en 1 dosis).
 - Recidivas: fluconazol oral (6-12mg/kg/día), 3 días a la semana. En este caso, además de comprobar que se trata de la misma especie que en el episodio anterior, se recomienda solicitar antifungigrama con informe de CMI a azoles de uso sistémico.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

- Candidiasis esofàgica:
 - Tratamiento empírico en inmunodeprimido con disfagia u odinofagia (especialmente si existe candidiasis oral). Realizar endoscopia al 3^{er}-4^{er} día si mala evolución.
 - Fluconazol oral (6-12mg/kg/día), 14-21 días.
 - Alternativa: fluconazol o equinocandina IV hasta conseguir tolerancia oral.
 - 1-12 meses: micafungina IV (2-4 mg/kg/día IV).
 - >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m², siguientes dosis 50 mg/m²/día en 1 dosis).
 - Cepa resistente a fluconazol:
 - Itraconazol o voriconazol oral (ver tabla de dosificación según edad y peso), 14-21 días.
 - O bien, equinocandina IV, 14-21 días.
 - 1-12 meses: micafungina IV (2-4 mg/kg/día IV).
 - >12 meses: caspofungina IV (dosis inicial: 70mg/m², siguientes dosis 50 mg/m²/día en 1 dosis).
 - Recidivas: fluconazol oral, 3 días a la semana.
- Vulvovaginitis candidiásica:
 - Antifúngico tópico (ninguno se ha demostrado superior a los demás):
 - Adolescentes: Clotrimazol comprimido vaginal 500mg (dosis única), o bien clotrimazol crema 1-2%, 5g/día intravaginal durante 7 días.
 - Niñas >3 años: Clometiazol solución/crema/polvo al 1%. Solución: aplicar 2-3 veces al día, manteniendo el frasco pulverizador en posición vertical a unos 10-30 cm de la zona a tratar. Crema: aplicar en la zona afectada mediante fricción 2-3 veces al día hasta su completa absorción. Polvo: aplicar 2 veces al día sobre las superficies correspondientes.
 - Alternativa: fluconazol oral 150 mg en dosis única (dosis adulto, individualizar en el paciente pediátrico).
 - Afectación importante: fluconazol oral 150mg cada 72 horas, administrar 3 dosis (dosis adulto, individualizar en el paciente pediátrico).
 - En caso de *C. glabrata* que no responda a fluconazol oral: se valorará el caso individualmente según edad y situación clínica.
 - Vulvovaginitis recurrente: 10-14 días de antifúngico tópico o fluconazol oral, seguido de 1 dosis de 150mg de fluconazol oral a la semana, 6 meses.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

4.9.4. Tratamiento dirigido de infección por *Candida* spp.

Se deberá adecuar el tratamiento según antifungigrama, evolución clínica y localización de la infección y continuar el tratamiento con fluconazol siempre que sea posible.

- HC o PCR positiva a *Candida* spp.: mientras no se disponga de la especie ni del antifungigrama se administrará tratamiento según las pautas de tratamiento empírico.
- *C. albicans*: idealmente fluconazol en paciente estable no neutropénico. Anfotericina B liposomal o equinocandina en el resto (1-12 meses: micafungina; >12 meses: caspofungina si neutropénico, micafungina si inestable).
- *C. parapsilosis*: idealmente fluconazol en paciente estable. Alternativa: anfotericina B liposomal. Las cepas del complejo *parapsilosis* presentan, in vitro, sensibilidad disminuida a equinocandinas sin que exista actualmente evidencia clara de correlación con menor actividad in vivo por lo que, de ser preciso su uso, se recomienda gran cautela.
- *C. tropicalis*: idealmente fluconazol en paciente estable. Anfotericina B liposomal o equinocandina en el resto (1-12 meses: micafungina; >12 meses: caspofungina si neutropénico, micafungina si inestable).
- *C. glabrata*: idealmente equinocandina (1-12 meses: micafungina; >12 meses: caspofungina si neutropénico, micafungina si inestable).

El uso en neonatos de equinocandinas debería ser limitado, en estas especies en neonatos de primera elección se debe usar anfotericina B liposomal.

Alternativa: anfotericina B liposomal. Evitar fluconazol salvo si se dispone de antifungigrama, es sensible y el paciente está estable.

- *C. krusei*: idealmente equinocandina (1-12 meses: micafungina; >12 meses: caspofungina si neutropénico, micafungina si inestable).

El uso en neonatos de equinocandinas debería ser limitado, en estas especies en neonatos de primera elección se debe usar anfotericina B liposomal.

Alternativa: anfotericina B liposomal o voriconazol. Evitar fluconazol (resistencia intrínseca).

- *C. lusitanae*: idealmente fluconazol (paciente estable) o equinocandina (1-12 meses: micafungina; >12 meses: caspofungina si neutropénico, micafungina si inestable).. Aunque *in vitro* presente CMIs bajas, actualmente se recomienda informar como intrínsecamente resistente a anfotericina porqué no responde *in vivo* a este antifúngico.
- *C. guilliermondii*: Actualmente no hay recomendaciones universales al respecto. Aunque es responsable de candidemias muy prolongadas presenta una capacidad patógena muy reducida. *In vitro* se comporta como *C. glabrata* en lo que respecta a fluconazol y como *C. parapsilosis* en lo referente a candidinas.
- *C. famata*: Actualmente no hay recomendaciones universales al respecto. *C. famata* se comporta in vitro como *C. parapsilosis*.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 37

4.9.5. Modificaciones del tratamiento antifúngico en caso de insuficiencia renal que requiera técnicas de depuración extrarrenal:

- **Fluconazol:** hemodiálisis: 50% de la dosis habitual diaria ó 100% de la dosis diaria 3 días a la semana después de la diálisis. En las otras técnicas de depuración sanguínea: dosificación como si tuvieran función renal normal.
- **Voriconazol:** misma dosis que si función renal normal
- **Anfotericina B liposomal:** misma dosis que si función renal normal, monitorizando la función renal.
- **Equinocandinas:** misma dosis que si función renal normal.
- **Flucitosina:** hemodiálisis: dosis como si FG <10 mL/min tras sesión, realizar determinación de concentraciones plasmáticas antes de la sesión de hemodiálisis. Hemodiafiltración: dosis como si FG <10 mL/min y en hemodiálisis venovenosa continua dosis para FG10-20 mL/min (monitorizar concentraciones plasmáticas predosis). Como ya se ha dicho anteriormente, actualmente en nuestro centro no es posible monitorizar concentraciones plasmáticas de flucitosina.

4.9.6. Modificaciones del tratamiento antifúngico en el paciente sometido a ECMO:

Los pacientes sometidos a ECMO padecen un cierto grado de inmunodeficiencia por presentar linfopenia absoluta y porque el circuito induce una inactivación funcional de los monocitos. Puede ser difícil discernir si la respuesta inflamatoria sistémica que presentan es debida o no a una infección. La incidencia de infección nosocomial descrita en esta población está entre el 8 y el 26%, y la prevalencia de infección fúngica durante el soporte con ECMO, cuyo principal foco es urinario, varía entre un 0,04% y el 10% según las referencias. Según bibliografía revisada, la profilaxis antifúngica no se recomienda de manera generalizada y se limitará según factores de riesgo individuales e incidencia de infección fúngica en cada unidad.

El soporte con ECMO puede alterar la farmacocinética de los fármacos, entre ellos los antifúngicos, por aumento del volumen de distribución del fármaco, por el estado patológico del enfermo que condiciona (inflamación y anasarca) y por la adsorción del fármaco en el circuito. Así, en los pacientes sometidos a ECMO se seguirán los principios generales de profilaxis y tratamiento antifúngico descritos en el protocolo, priorizando la utilización de micafungina entre las equinocandinas, por ser la que dispone de mayor evidencia científica en cuanto a su dosificación en esta situación. Se recomiendan dosis de micafungina levemente superiores a las recomendadas habitualmente (2,5 mg/Kg/día para profilaxis y de 5 mg/Kg/día como tratamiento).

En los pacientes en que se considere imprescindible la utilización de fluconazol por la necesidad de que el antifúngico se elimine por orina, la dosificación aconsejada según estudios en que no todos los pacientes asociaban técnicas de terapia de reemplazo renal continuo serán para profilaxis 12 mg/Kg de



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 37

carga y posteriormente continuar con 6mg/Kg/día y para tratamiento 35 mg/Kg de carga y posteriormente 12mg/Kg/día.

Debido al aumento de volumen de distribución en ECMO y la consecuentes cambios farmacodinámicos/farmacocinéticos, en los pacientes en que se considere indicada como tratamiento Anfotericina B liposomal (ambisome®) IV se administrará a 5mg/kg/día, y en caso de que la indicación sea de profilaxis a 3 mg/kg/día.

4.9.7. Monitorización de concentraciones plasmáticas de antifúngicos

Las indicaciones se pueden consultar en el documento de monitorización de concentraciones plasmáticas de antiinfecciosos de la subcomisión de antiinfecciosos del centro (www.upiip.com). A nivel práctico, para el tratamiento de la infección por *Candida* spp. Sólo se recomendará para aquellos casos en que se utilice voriconazol. En nuestro centro no se dispone de la posibilidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de flucitosina, hecho que limita en gran medida su utilidad.

5. INDICADORS

No corresponde.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec 16 [cited 2015 Dec 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679628>.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the Management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
3. Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S et al. 2013-update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). Presented at: 5th European Conference on Infections in Leukaemia. Sophia Antipolis, France, 20-21 September 2013. Available from: <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5%20Antifungal%20Therapy.pdf>
4. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Feb 8];15(8):e327-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988936>
5. 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* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Feb 12];18 Suppl 7:38-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137136>.
6. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arican-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Oct 12];18 Suppl 7:9-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137134>
7. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ et al en representación del grupo de estudio de la Infección fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:337.e1-17.
8. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):39.e1-39.e15.
9. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica* [Internet]. 2011 May [cited 2016 Feb 12];29(5):345-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459489>
10. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. [Invasive fungal infection in critically ill patients]. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica* [Internet]. Elsevier; 2012 Jun 1 [cited 2016 Feb 24];30(6):338-43. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia->



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	31 de 37

[clinica-28-articulo-infeccion-fungica-invasiva-los-pacientes-90142206](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

11. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2016 Jan 3];46(12):1813-21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Moraga-Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon; 2014. Disponible en: <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d%27antiinfecciosos%20a%20pediatria.0.pdf>
13. Grace E. Lee GE, Kaufman DA, Zaoutis TE. Candidiasis. In: James D. Cherry, Gail J. Harrison. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th. Elsevier/Saunders, 2014. p. 2735-2768
14. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2015 May 22];49(1):1-45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4039170&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Soler-Palacín Pere, Frick MA, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 700-706.
16. Queiroz-Telles F, Berezin E, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis. Pediatr Infect Dis J. 2008 Sep;27(9):820-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31817275e6.
17. Bassetti M et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med (2013) 39:2092-2016.
18. Chau M, Kong M et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. Internal Medicine Journal 44 (2014).
19. Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Crit Care 2015;19:32.
20. Honore et al. Continuous renal replacement therapy for safe and adequate voriconazol intravenous treatment: enough reason to be confident. Crit Care 2015;19:234.
21. Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(4):464-9.
22. González de Molina et al. Treatment with echinocandins during continuous renal replacement therapy. Crit Care 2014;18:218.
23. Ashley C, Currie A. The Renal Drug Handbook. Third edition. 2009. Radcliffe Publishing Ltd.
24. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, Brouwer KL, Hupp SR, Cohen-Wolkowicz M, Watt KM. Pharmacokinetics and Safety of Micafungin in Infants Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pediatr Infect Dis J. 2016 Jun 16.
25. Thomas Pluim, MD, Natasha Halasa, MD, MPH, Sharon E. Phillips, MSPH, and Geoffrey Fleming, MD. The morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(5): e288-e293. doi:10.1097/PCC.0b013e31824fbaf7.
26. Kevin M. Watt Fluconazole Population Pharmacokinetics and Dosing for Prevention and Treatment of Invasive



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	32 de 37

Candidiasis in Children Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation. Antimicrob Agents Chemother 59:3935-3943. doi:[10.1128/AAC.00102-15](https://doi.org/10.1128/AAC.00102-15).

27. Kevin M. Watt. Pharmacokinetics and Safety of Fluconazole in Young Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1042-1047.
28. Young TE, Mangum OB. Neofax® Manual de Drogas Neonatológicas. 12a edició. Editorial Panamericana. 2011.
29. Kauffman CA. Diagnosis and Management of Fungal Urinary Tract Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):61-74. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.004. Epub 2013 Dec 8.



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	33 de 37

8. DOCUMENTS RELACIONATS

GUIES, PROTOCOLS, RECOMANACIONS O ALTRES PROCEDIMENTS AMB ELS QUÈ ES RELACIONA

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Neutropenia febril - actualización guías IDSA. 2011	www.upiip.com
Antifúngicos en pacientes con técnicas de depuración renal. 2013	www.upiip.com
Voriconazol: dosificación en niños. 2012.	www.upiip.com
Política antiinfecciosos 2015.	www.upiip.com
Monitorització de concentracions plasmàtiques d'antiinfecciosos. 2016	www.upiip.com
Profilaxis antifúngica en el paciente con hemopatía maligna o sometido a TPH. 2013	www.upiip.com
Endocarditis infecciosa. 2016	www.upiip.com
Antibioticoteràpia en el pacient pediàtric sotmès a diàlisi peritoneal	www.upiip.com
Infecció de catéter. 2009	www.upiip.com
Profilaxis de la infección fúngica invasiva. 2008.	www.upiip.com
Equinocandinas en pediatría. Tabla comparativa. 2011	www.upiip.com
Micosis superficiales. 2008	www.upiip.com



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	34 de 37

9. ANNEXOS

A) Tabla de dosificación de fluconazol en pacientes neonatos.

Fluconazol endovenoso/oral: Dosis inicial: 12 mg/kg. Dosis sucesivas: 6 mg/kg/dosi. Intervalo según tabla.

Edad gestacional	Postnatal	Intervalo
< 30 SG	0-14 días	72 horas
	>14 días	48 horas
30-36 SG	0-14 días	48 horas
	>14 días	24 horas
37-44 G	0-7 días	48 horas
	>7 días	24 horas
>44 SG		24 horas

B) Tabla dosificación de voriconazol

Voriconazol	V.O.	I.V.
2-12 a. y 12-14 a. de < 50 Kg	9 mg/kg/12 h, máximo 350 mg/12 h	9 mg/kg/12 h x 1 día, después 8 mg/kg/12 h
12-14 a. de >50 Kg o > 15 a., como adulto	400 mg/12 h x 1 día, después 200 mg/12 h	6 mg/kg/12 h x 1 día, después 4 mg/kg/12 h

*En casos de sobrepeso u obesidad, se recomienda dosificar según peso ideal.

C) Interacciones de los azoles con algunos fármacos de uso frecuente

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Ciclosporina	++	++	+++	++
Tacrolimus	++	++	+++	++
Sirolimus	++	++	++++	++
Estatinas	++	+++	+++	++
Fenitoína	+++	+++	+++	+++
IBP	++	++	+++	++
Rifampicina	+++	+++	+++	+++
Warfarina	++	+++	+++	++

IBP: Inhibidores de la bomba de protones, +: leve, ++: moderada, +++: alta, ++++: muy alta



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	35 de 37

D) Principales recomendaciones para el uso de azoles con otros fármacos

Fármacos	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Ciclosporina (CyA)	↓ dosis CyA 50%	↓ dosis CyA 66%	↓ dosis CyA 75%
Tacrolimus (T)	↓ dosis T 50%	↓ dosis T 66%	↓ dosis T 50%
Sirolimus	-	evitar	Evitar
Vincristina	evitar	evitar	Evitar
Ciclofosfamida	evitar	evitar	-

E) Patrones de sensibilidad de las diferentes especies de *Candida* spp.

Tabla 3. Patrones generales de susceptibilidad de las especies de *Candida*.

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Candinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S a R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD a R	S	S	I a R	S a I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S a R	S

NOTA. I, intermedicamente susceptible; R, resistente; S, susceptible; S-DD: susceptible dependiente de la dosis.

^a La resistencia a las equinocandinas en las cepas aisladas de *C. parapsilosis* es poco frecuente.

Extraído de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the Management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503-35.

F) Resumen de datos de sensibilidad procedentes de las 3 especies de *Candida* más frecuentemente aisladas en hemocultivos en 2016 en nuestro centro. Estos datos no pueden utilizarse para predecir tendencias futuras. Interpretación de datos según criterios CLSI M-27-A3.

		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Anfotericina B	Media geométrica	0,48	0,65	0,46
	CMI50	0,5	0,5	0,5
	CMI90	1	1	0,65
	Categoría	WT	WT	WT
Fluconazol	Media geométrica	0,40	7,34	0,46
	CMI50	0,5	8	0,5
	CMI90	1	20,8	1
	Categoría	S	SDD	S
Voriconazol	Media geométrica	0,02	0,21	0,01
	CMI50	0,02	0,25	0,01
	CMI90	0,06	0,5	0,02
	Categoría	S	S	S
Itraconazol	Media geométrica	0,08	0,38	0,05
	CMI50	0,06	0,5	0,09
	CMI90	0,21	1	0,13
	Categoría	S	WT	WT



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	36 de 37

Posaconazol	Media geométrica	0,04	0,54	0,03
	CMI50	0,03	1	0,03
	CMI90	0,13	1,3	0,06
	Categoría	WT	WT	WT
Fluorocitosina	Media geométrica	0,14	0,06	0,12
	CMI50	0,12	0,06	0,06
	CMI90	0,5	0,06	0,5
	Categoría	WT	WT	WT
Caspofungina	Media geométrica	0,06	0,04	0,30
	CMI50	0,06	0,06	0,25
	CMI90	0,13	0,06	0,5
	Categoría	S	S	S
Anidulafungina	Media geométrica	0,02	0,02	0,71
	CMI50	0,02	0,02	0,5
	CMI90	0,06	0,03	1,3
	Categoría	S	S	S
Micafungina	Media geométrica	0,01	0,02	0,77
	CMI50	0,02	0,02	0,75
	CMI90	0,03	0,03	1,3
	Categoría	S	S	S

G) Coste de viales antifúngicos

Coste de viales de antifúngicos I.V. en nuestro centro y ejemplos del coste aproximado según peso de paciente del tratamiento de 14 días de CI

Fármaco	Presentación	Precio vial (PVL)	10 kg (euros)	25 kg (euros)	50 kg (euros)
Fluconazol+ (12 mg/kg/día x 1 día, después 6 mg/Kg/día)	100 mg/50 ml 400 mg/200 ml	2,1 13,5	31,5	56,7	202,5
Itraconazol+ (3-5mg/kg/día)	250 mg por vial	85,5	1.197	1.197	1.197
Voriconazol+ (9 mg/kg/12h x 1 día, después 8 mg/kg/12 h); ª12 a 14 años de edad con peso >50 Kg y >15 años (6mg/kg/12h x 1 día, después 4 mg/kg/12 h)	200 mg por vial	138,65	3882,2	4159,5	4159,5ª



TÍTOL DOCUMENT	CANDIDÈMIA I ALTRES FORMES DE CANDIDIASI INVASIVA A PEDIATRIA			DATA DOCUMENT		Febrer de 2017	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	37 de 37

Anfotericina liposomal* (3mg/kg/día)	B	50 mg por vial	129,89	1091,07	2730	5460
Caspofungina* (70 mg/m ² /día x1día y después 50 mg/m ² /día)		50 mg por vial 70 mg por vial	448,76 570,81	6282,64	6404,69	6404,69
Micafungina* (2-4 mg/kg/día)		50 mg por vial 100 mg por vial	214,29 428,57	1500,03- 3000,06	3000,06- 5.999,98	5.999,98- 11.999,96
Anidulafungina* (3mg/kg/día x1día y después 1,5mg/kg/día)		100 mg por vial	349,2	2444,4	2444,4	5.238

+contabilizamos que se utiliza todo el vial, y el restante se desecha.

*Se divide contenido de viales en el servicio de farmacia, sobre el precio debe añadirse el coste que ello representa. Los cálculos están realizados considerando que se aprovecha todo el contenido del vial. Anfotericina B liposomal presenta estabilidad física y química más prolongada que las equinocandinas por lo que permite poder optimizar mejor los viales.

** Se prevé la introducción de Voriconazol genérico en 2018 con lo que próximamente disminuirá el precio del vial.

*Si preparación centralizada en farmacia, con aprovechamiento de viales. Caspofungina y micafungina 96 horas de estabilidad. Anidulafungina 48 horas. Anfotericina B (Ambisome) 7 días.