Protocolo

Infección fúngica invasora en receptor pediátrico de TPH

Servicio/Comisión *Grupo Específico*
Código TPHI-04 | ***Versión*** *06* | ***Fecha Septiembre 2022***

1. Introducción

El aumento en la incidencia de la infección fúngica invasiva (IFI) en pediatría en los últimos años, y su importante papel en la morbi-mortalidad de los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el paciente sometido a trasplante de precursores hematopoyéticos, se ha visto compensada con la disponibilidad de fármacos antifúngicos más efectivos, técnicas diagnósticas más sensibles y específicas y, sobretodo, a la aplicación de unas políticas de profilaxis antifúngicas y tratamiento anticipado que, correctamente aplicadas, han mejorado el pronóstico de estos pacientes.

No se incluirá en este documento la infección por *Pneumocystis jirovecii*, debido a sus peculiaridades diferenciales.

2. Escenario actual

En la actualidad estamos ante una etapa caracterizada por:

- Incremento en el número de patologías con riesgo de IFI ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías.
- Emergencia de nuevos géneros y especies, anteriormente menos frecuentes y también de especies resistentes (poco relevante, este segundo punto, en nuestra población pediátrica).
- Nuevos procedimientos diagnósticos.
- Nuevas estrategias terapéuticas.
- Nuevos antifúngicos más eficaces y mejor tolerados

3. Factores de Riesgo

El diagnóstico de la IFI se realiza a partir de la combinación de factores del huésped y resultados microbiológicos/patológicos y radiológicos 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*), actualizadas en 2020. A partir de su combinación, definiremos una IFI como **probada**, **probable** o **posible**:

- **Probada**: huésped susceptible + clínica compatible + Histopatología o cultivo de muestra estéril
- **Probable:** huésped susceptible + clínica compatible (TC) + micología de muestra no estéril o marcador indirecto

- **Posible**: huésped susceptible + clínica compatible (TC)

En los **anexos 1** y 2 se muestra la clasificación de las dos IFI más frecuentes en pediatría, las causadas por *Candida* spp. y por *Aspergillus* spp.

4. Diagnóstico morfológico

Examen directo: examen en fresco, tinciones de Gram KOH, blanco de calcofluor, PAS, argéntica. Debe solicitarse siempre que se realice un estudio diagnóstico de IFI.

Cultivo y estudios de sensibilidad: presenta un crecimiento lento en días semanas. Su sensibilidad es baja y, a menudo, la muestra se contamina por bacterias. Permite el estudio de sensibilidad, aunque la correlación entre CMI y respuesta clínica en hongos filamentosos es menor que en bacterias.

Detección de antígenos**:**

Galactomanano (GM, aspergilosis invasiva). Se detalla la información de la técnica al final de este apartado.

β-(1-3) Glucano (IFI). Detecta infecciones por *Aspergillus spp., Candida spp, Pneumocystis jirovecii, Fusarium spp., Trichosporon spp. Se han descrito resultados* falsos positivos, por ejemplo en bacteriemias por G+ por lo que debe combinarse con otras pruebas. Tiene alto valor predictivo negativo para candidemia.

Ag capsular de *Cryptococcus neoformans*

Manano (candidiasis invasiva)

Detección de anticuerpos (manano-antimanano…).

Técnicas moleculares (amplificación de material genético por técnica de reacción en cadena de polimerasa): PCR panfúngica, PCR a *Aspergillus* spp, PCR a *Candida* spp.

Uso de galactomanano en el diagnóstico de la IFI

Punto de corte: a pesar de haber sufrido variaciones a largo de los años, actualmente se establece en 0,5 en sangre periférica y 0,7-1,0 en lavado broncoalveolar. No obstante, debe tenerse muy en cuenta la importancia de la cinética y su determinación seriada. Hay múltiples factores que modifican su sensibilidad y especificidad y que deben tenerse presentes a la hora de interpretar el resultado obtenido: presencia de neutropenia, patología de base, tratamiento/profilaxis antifúngica previo... Así, por ejemplo, su sensibilidad y especificidad varían entre el trasplantado pulmonar (S 30 %, E 95 %) y el paciente sometido a TPH alogénico en fase de aplasia (S 94 %, E 99 %). Del mismo modo, es especialmente importante valorar su utilidad en caso de que el paciente reciba profilaxis o tratamiento antifúngico lo que puede suponer un descenso de la sensibilidad del 89% al 52% si usamos un punto de corte de 0,5.

5. Principales cuadros clínicos de nuestro entorno

1. Candidemia/ candidiasis invasiva.
2. Aspergilosis invasiva.
3. Hongos filamentosos emergentes: zigomicosis, fusariosis, infección por *Scedosporium* spp, infección por hongos negros.

1. CANDIDIASIS INVASIVA

La candidiasis invasiva (CI) es la IFI más frecuente en el paciente inmunodeprimido. Según las diferentes series publicadas, la mortalidad de pacientes pediátricos con candidemia se sitúa alrededor del 10-25%. Su diagnóstico se resume en el **anexo 1**.

Factores de riesgo de CI en el paciente que recibe un TPH

- Uso de catéter venoso central (CVC).
- Nutrición parenteral.
- Inmunosupresión 1ª o 2ª a fármacos.
- Enfermedad del injerto contra receptor (EICR) gastrointestinal.
- Neutropenia<500N/µl durante >10 días.
- Corticoterapia prolongada.
- Colonización por *Candida* spp, especialmente persistente y 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.
- Uso de antagonistas H_2 o inhibidores de bomba protones.

Principios terapéuticos de la CI

1.- Optimización de los factores predisponentes (diminución de la inmunosupresión farmacológica, retirada de antibióticos, administración de factor estimulante de granulocitos…)

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

3.- Administración de tratamiento antifúngico sistémico precoz.

Principales cuadros clínicos de la CI

1.1. CANDIDEMIA

Se define como la presencia de *Candida* spp. en el torrente circulatorio. *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*.

Requiere inicio precoz del tratamiento, que debe mantenerse un mínimo de 2 semanas a partir del primer hemocultivo 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.

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.
- Fondo de ojo.
- Ecografía abdominal.
- Ecocardiografía.
- En caso de sintomatología neurológica o paciente menor de un mes de edad, se debe realizar punción lumbar (si la situación clínica del paciente lo permite) y estudio de imagen del SNC (RM preferiblemente).

El recambio precoz del catéter venoso central es muy recomendable y obligado en el shock séptico o sepsis grave, en la candidemia de origen en catéter, si existen signos inflamatorios locales en relación al catéter, el trayecto o reservorio, si tromboflebitis, endocarditis u osteomielitis relacionadas con el catéter, cultivos positivos a las 72 horas de tratamiento adecuado o recidiva precoz (antes de los 30 días) de una infección relacionada con un catéter no retirado así como cuando la candidemia está producida por una especie de *Candida* spp. sensible al antifúngico que el paciente recibía como profilaxis.

2. CANDIDIASIS DISEMINADA

Se define como la candidiasis con extensión vía hematógena y con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad, pudiendo afectar a cualquier órgano. La **candidiasis diseminada crónica** (conocida también como candidiasis hepatoesplénica) es la infección por *Candida* spp. no necesariamente.

hematógena 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. Su tratamiento variará según el órgano afectado y se mantendrá hasta estabilización del cuadro y negativización de los cultivos y se deberá realizar seguimiento mediante pruebas de imagen hasta el final del tratamiento.

Profilaxis de la CI

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

- Seguir las recomendaciones de lavado de manos del personal sanitario.
- Seguir las recomendaciones de aislamiento de los pacientes que lo requieran.
- Uso racional de la antibioterapia de amplio espectro.
- Retirada de dispositivos innecesarios.
- Profilaxis farmacológica según corresponda. En el paciente sometido a TPH en nuestro centro, se realizará con itraconazol vo en los pacientes de bajo riesgo y con posaconazol vo en los de alto riesgo. Cuando el paciente no pueda recibirla por vía oral se administrará amfotericina B liposomal IV a dosis bajas (1 mg/Kg/día o 2,5mg/kg/día dos veces por semana).

Tratamiento antifúngico de la CI

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

- Shock séptico en pacientes con factores de riesgo para CI o colonizados por *Candida* spp.
- Persistencia de síndrome febril al 4-5º día de tratamiento con antibioterapia IV de amplio espectro en pacientes neutropénicos con factores de riesgo para CI sin otra causa conocida de fiebre.

El antifúngico de primera elección será una equinocandina por vía intravenosa:

- 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/m^2/día el primer día y posteriormente 50 mg/m^2/día)
- Si el paciente presenta alto riesgo de infección invasiva por hongo filamentoso se debería aportar empíricamente cobertura frente a estos microorganismos priorizando: amfotericina B liposomal IV (5mg/kg/día) (ver protocolo específico). Voriconazol sería una alternativa en estos casos, en pacientes ≥ 2 años aunque su cobertura para filamentosos no-aspergilares es menor que la de amfotericina B liposomal.
- 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 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).

1. ASPERGILOSIS INVASIVA

La aspergilosis invasiva (AI) es la IFI por hongo filamentoso más frecuente, siendo la segunda causa de IFI en el paciente hematooncológico. *Aspergillus fumigatus* y en segundo lugar *Aspergillus flavus* son las especies más frecuentemente implicadas. Aunque ha disminuido en los últimos años, la mortalidad global de estos pacientes puede llegar al 20%.

La infección proviene en la mayoría de casos de la inhalación de las esporas diseminadas por vía aérea a partir de su hábitat (compuesto, grano…) que existe en tierra, aire, agua, comida, sistemas de ventilación, almohadas, material ignífugo… Su diagnóstico se resume en el **anexo 2**.

Factores de riesgo de AI en el paciente sometido a TPH

- Neutropenia grave prolongada (mayor de 14 días).
- Pacientes con leucemia mieloide o linfoide aguda (LAM, LAL), síndrome mielodisplásico (SMD).
- Enfermedad del injerto contra huésped (EICH) grave y enfermedad por CMV.
- Tratamiento con corticoides a dosis altas (≥ 2mg/kg) durante > 2 semanas.
- Tratamiento con análogos de purinas o alemtuzumab.
- Depleción de células T.

Principios terapéuticos de la AI

La prevención de la IFI es la medida terapéutica más efectiva. La precocidad del tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes. Como es habitual, esta elección dependerá de una serie de consideraciones que se deberán tener en cuenta en cada situación: edad y situación clínica del paciente, características generales del antifúngico, espectro antimicrobiano, indicación pediátrica, afectación renal o del SNC,

profilaxis antifúngica previa, toxicidad e interacciones farmacológicas potenciales entre otros. Además, el manejo de la AI incluye el control de los factores predisponentes, el control del foco de infección en cada situación ya sea mediante la retirada de dispositivos o la cirugía si es necesaria.

Se distinguen 4 modalidades terapéuticas:

- **Tratamiento empírico:** tratamiento de la infección en paciente con sospecha clínica, sin evidencia microbiológica.
- **Tratamiento anticipado**: tratamiento de la infección establecida sin evidencia clínica de enfermedad, guiado por hallazgos de laboratorio (determinación seriada de galactomanano en suero) o radiológicos (tomografía computerizada (TC)).

- **Tratamiento dirigido**: tratamiento de la infección una vez establecido el diagnóstico de etiológico en sus distintos grados de certeza.
- **Tratamiento de rescate:** tratamiento de la infección en pacientes que no responden o bien no toleran el tratamiento inicial.

Principales cuadros clínicos de la AI

- **Aspergilosis invasiva (AI):** infección por *Aspergillus* en sangre u otros órganos provocando enfermedad. Se excluyen las infecciones superficiales, la otomicosis, el aspergiloma pulmonar, y las formas alérgicas de aspergilosis (sinusitis aspergilar alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica).
- **Aspergilosis diseminada:** aspergilosis con extensión vía hematógena y con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad.
- **Aspergiloma:** conglomerado aislado de hifas de *Aspergillus* spp. junto con fibrina, mucosidad y restos celulares dentro de una cavidad pulmonar preexistente o una bronquiectasia.
- **Infección de brecha:** infección que se desarrolla en un paciente que estaba recibiendo profilaxis antifúngica adecuada para dicha infección.

La infección por *Aspergillus* spp. puede tener múltiples manifestaciones, dependiendo del estado inmunitario del paciente, de los factores predisponentes, así como del tiempo de evolución de la enfermedad y de la existencia de complicaciones.

- En el paciente inmunodeprimido a menudo se produce angio-invasión con diseminación hematógena o por contigüidad. Las formas cínicas más habituales son la aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis rino-sinusal aguda. La primera se presenta con síntomas inespecíficos como tos, disnea o fiebre, y en ocasiones con dolor torácico o hemoptisis o neumotórax. La AI rino-sinusal aguda se presenta con congestión nasal, dolor rino-sinusal u orbitario, cefalea, ceguera, epistaxis, fiebre, tumefacción, proptosis… secundarias a la invasión de la mucosa con extensión hacia estructuras contiguas e incluso el SNC (AI rino-cerebral).
- También se puede producir afectación de otros órganos por diseminación hematógena: SNC, vía respiratoria, tracto urinario, peritoneo, corazón, tracto gastrointestinal, piel, ojo, suprarrenales, hígado, bazo, tiroides, hueso, oído, ganglios linfáticos, etc.

Profilaxis de la AI

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%. 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 que se deberán tener en cuenta:

- Seguir recomendaciones habituales de lavado de manos del personal sanitario.
- Seguir recomendaciones habituales de aislamiento de los pacientes que lo requieran.
- Uso racional de antibioterapia de amplio espectro.
- Retirada de dispositivos innecesarios.

- Profilaxis farmacológica. En el paciente sometido a TPH en nuestro centro, se realizará con itraconazol vo en los pacientes de bajo riesgo y con posaconazol vo en los de alto riesgo. Cuando el paciente no pueda recibirla por vía oral se administrará anfotericina B liposomal IV a dosis bajas (1 mg/Kg/día o 2,5mg/kg/día dos veces por semana).

Tratamiento antifúngico de la AI

Voriconazol es el tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva, salvo en menores de 2 años en los que se utilizará anfotericina B liposomal IV. En caso de utilizar anfotericina B liposomal, una vez establecido el diagnóstico etiológico de *Aspergillus* spp. puede disminuirse la dosis de 5mg/kg/día a 3mg/kg/día siempre que no exista afectación del SNC. Se deberá adecuar el tratamiento según la especie, antifungigrama, evolución clínica y localización de la infección (ver apartado siguiente). **La terapia combinada:** no se recomienda como tratamiento inicial de AI, pero se puede considerar en infección diseminada con criterios de sepsis grave, en casos de afectación de SNC o como tratamiento de rescate especialmente en las primeras semanas de tratamiento si no se consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas de voriconazol.

En casos seleccionados, se planteará el uso de **isavuconazol** (no aprobado en pediatría y con escasos datos sobre la dosificación en niños), por su menor toxicidad y menor riesgo de interacciones. Aunque todavía no está bien estudiado, se recomienda la monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco especialmente en el paciente pediátrico donde la pauta posológica no está bien definida.

2. HONGOS FILAMENTOSOS EMERGENTES

- **Zygomicetos:** mucorales.
- **Hialohifomicosis**: *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scedosporium apiospermum…*
- **Faeohifomicosis:** Hongos negros o dematiáceos: *Scedosporium prolificans, Cladosporium* spp,. *Phialophora* spp.…

2.1. ZYGOMICOSIS

- **Principales especies:** *Rhizopus* spp, *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., *Cunninghamella* spp., *Basidiobolus* spp.

Factores de riesgo: inmunosupresores (corticoides, globulina antitimocítica), neutropenia, diabetes, malnutrición, tratamiento con deferoxamina en sobrecarga férrica, EICR.

Patogenia: entrada vía inhalación, ingesta o a través de la piel. Producen angioinvasión con trombosis, infarto y necrosis tisular.

Formas de presentación clínica: pulmonar o sinopulmonar, rinocerebral, cutánea invasiva, gastrointestinal, diseminada.

Tratamiento: en la fase aguda se recomienda anfotericina B liposomal IV a dosis elevadas o realizar biterapia con anfotericina B liposomal con posaconazol o con caspofungina. En casos seleccionados, se planteará el uso de **isavuconazol** (no aprobado en pediatría y con escasos datos sobre la dosificación en niños), por su menor toxicidad y menor riesgo de interacciones. Aunque todavía no está bien estudiado, se recomienda la monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco especialmente en el paciente pediátrico donde la pauta posológica no está bien definida.

El tratamiento de continuación podrá realizarse con posaconazol (o en algunos casos con isavuconazol) oral.

2.2. FUSARIOSIS

Formas de presentación clínica: diseminada con lesiones cutáneas papulo-nodulares necróticas, local afectando tejido celular subcutáneo con posible extensión a fascia y músculo, pulmonar con infiltrados nodulares, cavitados o inespecíficos o sinusal.

Tratamiento: anfotericina B liposomal IV con voriconazol. Se debe reducir la inmunosupresión y valorar la necesidad de cirugía. El tratamiento de continuación podrá realizarse con posaconazol o voriconazol oral.

2.3. SCEDOSPORIDIOSIS

Son los más frecuentes de los hongos emergentes.

Principales especies: *S. apiospermum (*hifas hialinas. *Pseudoallescheria boydii es su* forma sexuada) y *S. prolificans* (hifas con melanina).

Patogenia: su puerta de entrada son lesiones cutáneas, heridas quirúrgicas.

Formas de presentación clínica: fungemia (44%), diseminación frecuente (SNC, sinopulmonar, endoftalmitis) e infecciones focales.

Tratamiento:

- *S. apiospermum* o *P. boydii*: voriconazol.
- *S. prolificans*: es resistente a la gran mayoría de los antifúngicos y su tratamiento no está bien definido. Se propone biterapia con micafungina y voriconazol o con anfotericina B liposomal.

2.4. FAEOHIFOMICOSIS: INFECCIONES POR HONGOS NEGROS O DEMATIÁCEOS

Se trata de hongos saprofitos cuya presencia sobre la piel sana no es rara. Pueden ser responsables de lesiones cutáneas, frecuentemente ulceradas y ocasionalmente hemorrágicas. Sólo cuando se observa en el examen microscópico de las lesiones y su cultivo es abundante y repetido, puede considerarse su participación, primaria o secundaria, en la patología cutánea esencialmente en inmunodeprimidos.

Formas de presentación clínica: infección de tejido cutáneo, sinusal, cerebral o diseminada si la inmunodepresión persiste.

Tratamiento: anfotericina B liposomal con voriconazol o posaconazol. Siempre se tratará de reducir inmunosupresión y se valorará la necesidad de cirugía.

GENERALIDADES DE LA TERAPIA ANTIFÚNGICA

Mecanismo de acción

- ACTIVIDAD SOBRE LA MEMBRANA CELULAR:
  - **Polienos (anfotericina B liposomal)**: unión al ergosterol de la membrana celular fúngica, alterando su permeabilidad.
  - **Azoles (itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol)**: inhibición de la síntesis de ergosterol.
- ACTIVIDAD SOBRE LA PARED CELULAR:
  - **Equinocandinas (micafungina, caspofungina, anidulafungina)**: bloqueo de la síntesis del glucano, componente esencial de la pared celular.

Anexos

Anexo 1. Criterios diagnósticos de la candidiasis invasiva según la EORTC.

- **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.
  Detección por PCR si en la muestra estéril se observan levaduras.

- **Candidiasis probable** (<u>en ausencia de criterios diagnósticos de candidiasis probada</u>)**:** debe cumplir los siguientes criterios (al menos 1 de cada). Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido.
  - <u>Criterios del paciente</u>:
    - Neutropenia <500/mm^3 durante>10días.
    - Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
    - Enfermedad del injerto contra huésped grado III o IV afectando intestino, pulmón o hígado refractario a primera línea con esteroides.
    - Enfermedad maligna hematológica.
    - Receptor de trasplante de órgano sólido.
    - Corticoterapia (mínimo equivalente a 0.3mg/kg/día de prednisolona durante>21días).
    - Tratamientos deplectores de células T en los últimos 90 días: ciclosporina, antagonistas del TNF-α (infliximab, adalimumab, etanercept), otros anticuerpos antimonoclonales (alemtuzumab) o análogos de nucleósidos.
    - Tratamientos deplectores de células B (ibrutinib).
    - Inmunodeficiencia primaria grave (enfermedad granulomatosa crónica,

inmunodeficiencia combinada grave).

- 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.

Anexo 2. Criterios diagnósticos de la aspergilosis invasiva según la EORTC.

- **Aspergilosis probada** (aplicable a cualquier paciente pediátrico):
  - Observación por microscopía directa o histo-patología con identificación del microorganismo en muestras estériles diferentes del hemocultivo. Requiere también evidencia de daño del tejido afecto.
  - Crecimiento de *Aspergillus* spp. en cultivo de muestras estériles (diferentes del hemocultivo) de una localización donde exista evidencia clínica o radiológica de proceso infeccioso. Se excluye lavado broncoalveolar, senos craneales y muestras de orina.
  - Detección por PCR si en la muestra estéril se observan hifas.
  - El crecimiento de un hongo filamentoso en el hemocultivo, solo se considera criterio diagnóstico para IFI-HFs en caso de hongos diferentes de *Aspergillus*. Además requiere que exista una situación compatible con proceso infeccioso para ser considerado válido como criterio diagnóstico.

- **Aspergilosis probable:** debe cumplir los siguientes criterios (al menos 1 de cada). Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido.
  - Criterios del paciente:
    - Neutropenia <500/mm^3 durante>10días.
    - Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
    - Enfermedad injerto contra huésped grado III o IV afectando intestino, pulmón o hígado refractario a primera línea con esteroides.
    - Enfermedad maligna hematológica.
    - Receptor de trasplante de órgano sólido.

- Corticoterapia (mínimo equivalente a 0.3mg/kg/día de prednisolona durante>21días).
- Tratamientos deplectores de células T en los últimos 90 días: ciclosporina, antagonistas del TNF-α (infliximab, adalimumab, etanercept), otros anticuerpos antimonoclonales (alemtuzumab) o análogos de nucleósidos.
- Tratamientos deplectores de células B (ibrutinib).
- Inmunodeficiencia primaria grave (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada grave).

○ Criterios clínicos:

- Infección de tracto respiratorio inferior, excluyendo diagnósticos alternativos:
  - Lesiones compatibles en TAC pulmonar.
- Traqueobronquitis: úlcera, nódulo, pseudomembranas, placas o escaras observadas en broncoscopia.
- Infección sinusal:
  - Sinusitis objetivada en prueba de imagen con uno de los siguientes: dolor localizado, úlcera nasal con escara negra, o extensión con afectación ósea.
- Lesiones focales o realce meníngeo en pruebas de imagen de SNC.

○ Criterios microbiológicos:

- Prueba directa (citología, microscopía directa o cultivo) de material no estéril (esputo, lavado broncoalveolar, frotis bronquial, aspirado de senos craneales mediante punción).
- Prueba indirecta: detección de galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.
- 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.
- PCR a *Aspergillus* spp. en sangre o lavado broncoalveolar.

- **Aspergilosis posible**: al menos 1 criterio del paciente y 1 criterio clínico, sin criterios microbiológicos. Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido.

1. 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].
2. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE.
3. Practice Guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60
4. Wellignhausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real- time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. J Med Microbiol. 2009;58:1106—11.
5. De Pauw B, Walsh T, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T. 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) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46:1813—21.
6. 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.
7. Infecciones fungicas invasivas emergentes. F. Alvez, C.Figueras, E.Rosello en representacion del Grupo de Trabajo de Infecciones Fúngicas de la ociedad Española de Infectología Pediàtrica. An Pediatr(Barc).2010;73(1):52.e1–52.e6
8. 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.

Trazabilidad

Elaborado	Revisado	Validado
Nombre/cargo: **Servicio/comisión**: OncoHematología Pediátrica **Dirección de referencia**: Grupo Específico	**Nombre/cargo**: **Servicio/comisión**: OncoHematología Pediátrica **Dirección de referencia**: Grupo Específico	**Nombre/cargo**: **Servicio/comisión**: OncoHematología Pediátrica **Dirección de referencia**: Grupo Específico
Fecha:	**Fecha**:	**Fecha**:

No se garantiza la validez de este documento una vez impreso. La versión vigente está disponible en formato electrónico en el servidor.

Histórico de actualizaciones

Frecuencia de actualización programada cada años *Indicar la frecuencia prevista, por ejemplo, cada 2 años.*		**Próxima actualización** 2025	
Versión	**Motivo de la actualización** *Especificar. Ex: Protocolo de nueva creación / Actualización programada / Cambio de criterios / Nuevas normativas, etc.*	**Responsable de aprobación de la versión**	**Fecha de cierre de la versión**
1			
2			
3			
4			
5			