

José Tomás Ramos
Laura Francisco
Zarife Daoud

Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto

Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Fundación para la Investigación-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

La infección fúngica invasora (IFI) se produce en niños con profunda inmunosupresión o ingresados en cuidados intensivos, acompañándose de una elevada morbimortalidad. El objetivo de esta revisión es actualizar la información existente sobre las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las IFI en niños, comparándolas con las de los adultos. Aunque existen diferencias con respecto a los adultos, la epidemiología, clínica y factores de riesgo de IFI en niños son comparables. Los grupos de riesgo de IFI en pediatría incluyen a los pacientes hemato-oncológicos, de características similares a los adultos con predominio de infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.; a las inmunodeficiencias primarias, entre las que destaca la enfermedad granulomatosa crónica que tiene una elevada susceptibilidad para *Aspergillus* spp., y a los grandes prematuros en quienes predominan infecciones diseminadas por *C. albicans* y *C. parapsilosis*. En ellos existe un elevado riesgo de diseminación, incluyendo a sistema nervioso central. Existen peculiaridades radiológicas y en biomarcadores en IFI en niños. En la aspergilosis pulmonar habitualmente están ausentes los signos radiológicos clásicos en el CT. Existe escasa información sobre PCR y beta-D-glucano, y más limitada sobre galactomanano, cuya rentabilidad diagnóstica es similar a la de los adultos. Existe un retraso en el desarrollo de antifúngicos en pediatría, lo que limita su uso a diferentes edades. Con la mayoría de azoles es necesario monitorización de niveles terapéuticos para optimizar eficacia y seguridad. Las recomendaciones de profilaxis y tratamiento antifúngico son extrapoladas en su mayoría de estudios de adultos. No hay evidencias del beneficio del tratamiento anticipado en niños. La elevada mortalidad de las IFI, obliga a profilaxis antifúngica a

pacientes de alto riesgo, y tratamiento empírico precoz, por lo que es necesario fomentar la realización de más estudios específicos de farmacocinética, seguridad y eficacia de antifúngicos a las diferentes edades pediátricas.

Palabras clave: Infección fúngica invasora, tratamiento antifúngico, pediatría

Invasive fungal infections in children: Similarities and differences with adults

ABSTRACT

Invasive fungal infections (IFI) are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised adults and children. The purpose of this review was to update the epidemiological, clinical and therapeutic options in children, and to compare them with the adult population. Although there are important differences, the epidemiology, clinical features and risk factors for IFI have many similarities. Patient at risk include neutropenic hematology children, in whom *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. predominate; primary immunodeficiencies, particularly chronic granulomatous disease with high susceptibility for *Aspergillus* spp.; and extremely premature infants, in whom *C. albicans* and *C. parapsilosis* are more prevalent. Premature babies are prone to dissemination, including the central nervous system. There are peculiarities in radiology and diagnostic biomarkers in children. In pulmonary aspergillosis, classical signs in CT are usually absent. There is scant information on PCR and beta-D-glucan in children, and more limited on the performance of galactomannan enzyme immunoassay, that does not appear to be much different in neutropenic patients. There is a delay in the development of antifungals, limiting their use in children. Most azoles require therapeutic drug monitoring in children to optimize its safety and effectiveness. Pediatric treatment recommendations are mainly extrapolated from results of clinical trials performed in adults. There is no

Correspondencia:
José T. Ramos Amador.
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín Lagos s/n.
Madrid 28040
Email: josedomas.ramos@salud.madrid.org

evidence for the benefit of preemptive therapy in children. It is necessary to foster specific pediatric studies with current and new antifungals to evaluate their pharmacokinetics, safety, and effectiveness at different ages in the pediatric population.

Key words: Invasive candidiasis; invasive aspergillosis; antifungal therapy; pediatrics

INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora (IFI) se considera una infección de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico, comportando una elevada morbimortalidad.

En población pediátrica son grupos de riesgo para este tipo de infección los recién nacidos extremadamente prematuros (especialmente menores de 1000g), pacientes con patologías hemato-oncológicas y sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH), pacientes que precisan trasplantes de órgano sólido (TOS), que requieren ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos y, por último, niños que presentan alguna inmunodeficiencia primaria o adquirida, como la infección VIH o con tratamiento inmunosupresor prolongado¹⁻⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología y tipo de infección fúngica dependerá de la patología subyacente, sin embargo la clínica es similar a la descrita en la IFI de adultos. La incidencia es variable, dependiendo del tipo de inmunosupresión y factores de riesgo, así como de la existencia de profilaxis y tratamiento empírico específicos. Los principales microorganismos que actúan como patógenos fúngicos en la población neonatal e infantil son fundamentalmente especies del género *Candida* y *Aspergillus*, al igual que en los adultos, aunque pueden existir algunas diferencias³⁻⁴. En el neonato y paciente pediátrico de UCI, predomina con mucho *Candida* spp.¹⁻², siendo excepcionales los hongos filamentosos, mientras que en el niño hemato-oncológico con neutropenia prolongada el riesgo es levado tanto para *Candida* spp. como *Aspergillus* spp.⁵. Pasado el período neonatal, la candidemia en población pediátrica se observa fundamentalmente en pacientes críticos o en aquellos en situaciones clínicas de inmunodepresión. Su incidencia oscila entre 35 y 52 casos por 100.000 niños hospitalizados. La mortalidad en este grupo de pacientes es inferior al 20%, sensiblemente inferior a la observada en la población adulta^{2,3}.

En el caso de la candidiasis invasora (CI) (tabla 1) la especie más frecuente tanto en niños como en adultos es *C. albicans*. Aunque globalmente en población pediátrica la segunda en frecuencia es *C. parapsilosis*, muy relacionada con candidemia asociada a catéter, en algunas Unidades, esta sobrepasa a *C. albicans*⁶. A diferencia de los adultos, *C. glabrata* u otras especies de *Candida* son mucho menos comunes en niños en nuestro país. Por ello, el diagnóstico precoz y la identificación de especie son cruciales para una intervención médica rápida

Tabla 1 Candidiasis invasora en niños y adultos^{2,6,7}

Micorganismo	Adultos %	Niños %
<i>Candida albicans</i>	44-71	49-63
<i>Candida glabrata</i>	9-24	0-7
<i>Candida parapsilosis</i>	8-13	19-45
<i>Candida tropicalis</i>	7-19	0-8
<i>Candida krusei</i>	0-2	0-1

Tabla 2 Incidencia de la IFI en niños hemato-oncológicos⁵

Enfermedad	Nº pacientes	% IFI	OR (IC 95%)
LLA	261	10	6,1 (1,8-10,0)
LMA	117	9	5,0 (1,9-8,1)
Tumores sólidos	509	3	1,5 (1,2-1,9)
Otros	165	2	1,0
Total	1052	5	

LLA = Leucemia Linfoide Aguda; LMA= Leucemia Mieloide Aguda

Tabla 3 Necesidad de estratificación de riesgo de IFI en niños¹⁴

Estratificación por riesgo	Enfermedad subyacente
Alto Riesgo (> 10%)	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
	Leucemia Linfoide Aguda (LLA) de alto riesgo
	Leucemia aguda recurrente
	TPH alogénico
Bajo riesgo (<5%)	Leucemia Linfoide Aguda
	Linfoma no-Hodkin
	TPH autólogo
Esporádico	Tumores sólidos
	Tumores de sistema nervioso central
	Linfoma de Hodkin

y apropiada. La prevalencia de CI es muy variable en las UCIs neonatales, dependiendo de su complejidad y existencia o no de cirugía, oscilando entre el 3% y el 23% de los grandes prematuros^{1,6-8}.

Aspergillus spp. es el segundo patógeno fúngico más frecuentemente aislado en las IFI de niños hemato-oncológicos, y el primero entre los hongos filamentosos, siendo con mucho *Aspergillus fumigatus* la especie más comúnmente implicada

al causar el 80-90% de los casos de aspergilosis invasora (AI), especialmente en los niños con mayor inmunosupresión o neutropenia prolongada y profunda. Las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia a IFI (tabla 2) son las leucemias, seguidas a gran distancia por los tumores sólidos⁹. *Aspergillus flavus* es también aislado con cierta frecuencia, especialmente en formas de presentación rinosinusal u otomastoidea, mientras que otras especies de *Aspergillus* se encuentran relacionadas con factores ambientales o la presión selectiva de los antifúngicos, como *Aspergillus terreus*, o con las deficiencias inmunitarias primarias del huésped^{4,5}. Así, *Aspergillus nidulans* es encontrado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC)^{10,11}. La incidencia de AI y otros hongos filamentosos en oncohematología pediátrica se ha incrementado en la última década, con una incidencia anual acumulada entre el 0.4-2% entre los niños hospitalizados con cáncer^{4,5,12}. Aunque con menor proporción relativa que en los adultos, *Fusarium* spp. y zigomicetos también pueden ocurrir en el paciente pediátrico, tanto hemato-oncológico, como en inmunodeficiencias primarias o en neonatología¹³. A diferencia del adulto, en el neonato con zigomicosis predominan las formas gastrointestinales y cutáneas^{4,13}. La mortalidad de la AI ha mejorado en los últimos años, pero sigue siendo muy elevada, de manera similar a la observada en la población adulta, situándose en torno al 50%^{4,5,12}.

Los factores de riesgo de candidemia en los neonatos pretérmino son la inmadurez del sistema inmune (en especial los niveles bajos de inmunoglobulina G de transmisión materna y la disminución de la opsonización y de las funciones del complemento) y de las barreras epiteliales, la frecuente ruptura de estas barreras por procedimientos invasores, como catéteres, intubación o cirugía, y el incremento de la densidad de colonización por *Candida* spp. promovido fundamentalmente por el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro. Los factores de riesgo de CI en los enfermos hematológicos dependen, por un lado, de factores relacionados con el huésped (mucositis, colonización previa por *Candida* spp.); por otro, de factores relacionados con la enfermedad y con el tratamiento (neutropenia, catéter venoso central, nutrición parenteral, cirugía abdominal), y en tercer lugar de factores relacionados con las complicaciones debidas a la inmunosupresión, que incluyen enfermedad injerto contra huésped (EICH), uso de esteroides o infección por CMV^{1,3}. Pasado el periodo neonatal, en general, los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia o de CI son idénticos en niños que en adultos^{2,3}.

Los factores de riesgo de AI son similares a los de los adultos. La neutropenia prolongada y profunda (con recuento de neutrófilos < 500/mm³, durante > 10 días) es considerada el principal factor de riesgo para la AI así como para otros hongos filamentosos. El riesgo es mayor en leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y trasplante de precursores hematopoyéticos, sobre todo si existe EICH, lo cual es menos frecuente en niños que en adultos. Otras coinfecciones como CMV u otros virus respiratorios también predisponen a IFI, al igual que la colonización respiratoria por *Aspergillus* spp.^{5,11,12}. Al igual que en el adulto, aunque con menor evidencia, en el niño hemato-

oncológico es necesario estratificar según el riesgo de IFI¹⁴. Así se consideran niños con alto riesgo aquellos con una incidencia superior al 10%, e incluyen LMA, LLA de alto riesgo, TPH alógeno y leucemia recurrente. Se consideran de menor riesgo los niños con LLA, linfoma y TPH autólogo (tabla 3).

CLÍNICA

La candidiasis sistémica es una causa significativa de morbilidad y mortalidad neonatal. En estudios multicéntricos con un número importante de neonatos se ha observado una mortalidad asociada que oscila entre el 13% y el 23%^{1,7,8}. Las infecciones por *Candida* spp. en grandes prematuros tienden a diseminarse con más frecuencia que en niños mayores o adultos. La diseminación ocurre a todos los órganos y sistemas, incluyendo el SNC, lo que puede ocurrir hasta en un 15-20% de los grandes prematuros, y de ahí el hecho de que las secuelas neurocognitivas pueden afectar a un porcentaje importante de los pacientes supervivientes¹⁵.

La clínica es inespecífica y requiere alto grado de sospecha. Habitualmente el neonato de riesgo está afebril con cambios sutiles que se pueden acompañar de alteraciones analíticas leves, que incluyen hiperglucemia, trombopenia o acidosis metabólica. En niños mayores o hemato-oncológicos, la clínica es más parecida a la de los adultos, siendo la fiebre un signo cardinal. La candidemia asociada a catéter también es muy común en niños, suponiendo hasta un 30% de las CI en niños hemato-oncológicos². La candidiasis sistémica en niños tiende también a diseminarse, lo que ocurre en un 10-20% de las candidemias, acompañándose de shock hasta en un 30% de los casos. La mortalidad global es algo menor que en el adulto (10-25%), en probable relación a la menor prevalencia de comorbilidades en el niño, respecto al adulto, si bien puede llegar a ser hasta del 50% en niños críticos de UCI^{2,3}.

La AI suele cursar con fiebre persistente en el contexto de neutropenia prolongada. La afectación pulmonar es la predominante, siendo menos comunes en niños la afectación sinusal, cutánea o intestinal⁵. En niños oncológicos, la clínica es muy similar a la de los adultos. En inmunodeficiencias primarias depende del tipo de enfermedad. En la IP con mayor riesgo de AI como es la EGC, la forma predominante también es pulmonar, y los signos clínicos muy poco floridos, cursando habitualmente sin fiebre^{5,10,11}.

DIAGNÓSTICO DE IFI EN NIÑOS

Diagnóstico microbiológico. En cuanto al diagnóstico de IFI en niños existe baja rentabilidad en los hemocultivos (con una sensibilidad de menos del 50% para *Candida* spp. y al igual que en adultos menos del 5% para *Aspergillus* spp. y entre el 10 y el 40% para *Fusarium* spp.). La sensibilidad de los hemocultivos para *Candida* spp. puede ser aún menor en grandes prematuros, en quienes la obtención de un volumen apropiado de sangre plantea serias dificultades⁷.

La microscopía, histología y cultivo constituyen la base del

diagnóstico, pero con frecuencia son negativos, incluso con procedimientos invasivos. El cultivo es el único método que permite la identificación de especie y testar la sensibilidad antifúngica. Sin embargo, la sensibilidad de la histología y análisis micológico de muestras obtenidas por broncoscopias es solo del 50% para hongos filamentosos. La obtención del resultado del cultivo, puede retrasar el inicio de un tratamiento apropiado y asociarse a mayor mortalidad. Además, la obtención de muestras invasivas por biopsia o semiinvasivas como lavado bronquioalveolar (LBA) es problemática, en particular en niños pequeños, lo que limita enormemente su utilidad^{5,12}.

Diagnóstico radiológico. Al igual que en el adulto, la CI requiere siempre un estudio de extensión, que incluye al menos ecografía abdominal y ecocardiografía. En el neonato es frecuente la extensión a SNC y por ello siempre está indicada una punción lumbar y ecografía cerebral. En el niño hemato-oncológico con fiebre prolongada, la ecografía abdominal puede mostrar lesiones hipoecoicas en hígado, bazo o riñones sugiriendo la existencia de una candidiasis crónica diseminada, si bien con frecuencia estos hallazgos se hacen evidentes al recuperar la neutropenia. Al igual que en adultos, en esta entidad, los hemocultivos rara vez son positivos.

Las pruebas de imagen deben realizarse lo antes posible ante clínica compatible con IFI, pero aunque pueden orientar en un contexto clínico apropiado, no permiten precisar la etiología. Para el diagnóstico de AI, el CT torácico es la piedra angular del mismo, siendo más sensible y específico que la radiografía de tórax, especialmente al inicio del proceso^{16,17}. Los signos característicos del halo y de la "media luna" son menos frecuentes en el niño que en el adulto, aumentando su frecuencia con la edad. El signo de la "media luna" está ausente durante la neutropenia y puede aparecer tardíamente. En una amplia serie americana de niños hemato-oncológicos con aspergilosis pulmonar, los nódulos fueron el hallazgo radiológico más frecuente en el 35% de los pacientes, mientras que solo un 11% tuvieron el signo del halo, y en solo un 2% se evidenció el signo de la media luna, diferencias muy notables, respecto al adulto^{4,17}. Para la monitorización de la respuesta terapéutica, el CT alta resolución también puede ser de gran utilidad en los niños⁵.

Biomarcadores. Para algunos biomarcadores, como el beta-D-glucano (BDG) existe una información muy limitada en pediatría, y existen pocos datos para su aplicación en diferentes

poblaciones de niños de riesgo. El punto de corte es desconocido y son frecuentes los falsos positivos en niños (15-30%). En neonatología, se ha documentado que la colonización por *Candida* spp. puede asociarse a falsos positivos, lo que limita su utilidad, si bien se requiere más información¹⁸. También en niños oncológicos, la colonización por *Candida* spp. puede asociarse a niveles elevados de BDG¹⁹. Los niveles de BDG pueden ser más altos en niños que en adultos, y con frecuencia hay solapamiento de valores en niños con y sin CI, por lo que son necesarios más estudios que avalen la utilidad de este biomarcador en los diferentes pacientes pediátricos de riesgo de IFI.

La PCR podría ser un buen candidato para el diagnóstico de candidiasis invasiva en grandes prematuros, debido al menor volumen necesario y rapidez de obtención del resultado. La PCR multiplex de *Candida* spp. tanto en suero como sangre ha mostrado una aceptable sensibilidad en adultos y niños mayores inmunodeprimidos y de cuidados intensivos^{20,21}, siendo muy escasa la información en neonatología^{22,23}.

En la aspergilosis pulmonar invasora, la sensibilidad del galactomanano en suero y LBA es similar en adultos y en niños hemato-oncológicos^{24,25}, pero menor en otros pacientes pediátricos con IFI que no cursan con neutropenia, incluyendo inmunodeficiencias primarias y adquirida^{11,26}. Además, se ha observado en adultos, que en poblaciones con incidencia baja de AI el galactomanano tiene bajo VPP y su monitorización no cambia el pronóstico, lo cual puede ser válido también para el niño hemato-oncológico, sobre todo si recibe profilaxis para hongos filamentosos²⁷.

La PCR para *Aspergillus* spp. también puede ser de gran utilidad, tanto en lavado bronquioalveolar como sangre o LCR, si bien necesita validación en niños^{24,28}. Un amplio estudio multicéntrico analizó la validez de la PCR en 291 muestras de 71 niños y adolescentes con sospecha de AI. La sensibilidad y especificidad estuvo en torno al 80%, con excelente valor predictivo negativo (96%), aunque con un valor predictivo positivo del 40%²⁹.

TRATAMIENTO

En relación al tratamiento antifúngico de la IFI, y sobre todo de la aspergilosis pulmonar se emplea una estrategia similar a los adultos, aunque con mucha menor información disponible³⁰. También se emplea la clasificación de la AI, dependiendo de po-

Tabla 4

Recomendación y grados de evidencia de profilaxis antifúngica en niños con TPH alogénico³⁰

- Fluconazol: Buena evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (A-I)
- Itraconazol: Moderada evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (B-I)
- Voriconazol: Moderada evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (B-I)
- Micafungina: Pobre evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (C-I)
- Anfotericina B liposomal: Pobre evidencia para apoyar su recomendación, evidencia basada en opinión de autoridades respetadas, experiencia clínica, estudios descriptivos u opinión de Comités de expertos. (C-III)
- Posaconazol: No gradación de evidencia

sible, probable o probada. Se realiza una estratificación según el riesgo del paciente de contraer o y padecer la enfermedad, utilizándose diferentes estrategias terapéuticas que van desde la profilaxis antifúngica hasta el tratamiento dirigido, pasando por la terapia empírica, precoz o anticipada. Los niveles de evidencia y grado de recomendación en niños son mucho menores que en adultos³⁰. Se dispone de guías para algunas IFI en los adultos que incluyen algunos aspectos de la profilaxis y el tratamiento de estas infecciones en niños^{3,4,31}. A diferencia del adulto, la evaluación del beneficio del tratamiento anticipado en niños es más difícil de determinar dadas las peculiaridades de la radiología en niños con aspergilosis pulmonar invasiva, no habiendo evidencias para esta estrategia en pediatría³².

Una de las mayores limitaciones del uso de antifúngicos en niños deriva del retraso en el desarrollo de los mismos, por la necesidad de estudios específicos de farmacocinética y seguridad a las diferentes edades pediátricas. De ahí el hecho de que un buen número de antifúngicos empleados en IFI en adultos no tengan aprobación pediátrica por debajo de una cierta edad, y se requiera de uso compasivo para su utilización. Además, incluso cuando se dispone de datos, la farmacocinética es diferente y con frecuencia es necesaria la monitorización de niveles terapéuticos para optimizar eficacia y seguridad, lo cual es particularmente importante en el caso de la mayoría de los azoles^{4,33}.

Los niños, especialmente los neonatos, toleran mejor que los adultos anfotericina B convencional (deoxicolato), y la elección entre ésta y las formulaciones lipídicas disponibles en nuestro medio (sobre todo liposomal) depende de la edad del paciente y de la tolerancia de la infusión inicial. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son preferidas, sobre todo en niños mayores y cuando es previsible un periodo prolongado de tratamiento^{3,33}.

El azol más utilizado en pediatría sigue siendo fluconazol ya que tiene una farmacocinética bien conocida, excelente paso al SNC y muy buena tolerancia. No es necesario monitorizar niveles terapéuticos. Su uso más extendido en niños es para desescalar en el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo neonatos^{3,31}. Asimismo se emplea con frecuencia como profilaxis en grandes prematuros^{3,31}. Aunque la profilaxis con fluconazol en las primeras semanas de vida se ha asociado a un descenso en la incidencia de CI en grandes prematuros, incluso con impacto en la supervivencia^{34,35}, no es una política universalmente aceptada en todas las UCI neonatales.

En niños hemato-oncológicos también es el fármaco con más experiencia en profilaxis de IFI, si bien está siendo desplazado de esta indicación en niños de alto riesgo de IFI por otros azoles con actividad frente a hongos filamentosos o por candidinas. En la tabla 4 se exponen los niveles de evidencia y fuerza de recomendación respecto al empleo de antifúngicos como profilaxis de IFI en niños con TPH alogénico³⁰. El itraconazol tiene buena biodisponibilidad oral, pero con farmacocinética errática y no está aprobado en menores de 18 años. El voriconazol está aprobado en mayores de 2 años, pero las frecuentes interacciones medicamentosas, sus frecuentes efectos adversos y variable farmacocinética individual plantean problemas

en su uso en pediatría como profilaxis, aunque se considera de elección en el tratamiento de aspergilosis invasiva, al igual que en el adulto. La cinética del metabolismo de voriconazol es lineal en los niños, a diferencia del adulto, precisándose dosis más altas en niños para conseguir niveles terapéuticos, si bien los niveles plasmáticos son muy variables. La biodisponibilidad de voriconazol administrado por vía oral se sitúa entre el 45-81% en pacientes menores a 12 años, lo cual se aleja mucho del 96% estimado en adultos. Además, existe una gran variabilidad en los niveles terapéuticos alcanzados, con frecuencia insuficientes en niños, incluso con dosis muy altas, y de ahí la necesidad imperiosa de monitorizar niveles³⁶. Se ha observado asociación entre los niveles terapéuticos de voriconazol en el valle (> 1 mg/L) y supervivencia en niños hematológicos con AI³⁷, confirmando la experiencia de adultos⁴. Los datos actuales sobre el uso de posaconazol y otros nuevos azoles en niños son limitados, pero parecen indicar que la farmacodinamia y el perfil de toxicidad son bastante similares a los observados en adultos. Posaconazol, amplía el espectro de los hongos filamentosos, pero solo está aprobado en mayores de 13 años, aunque ya se conocen datos farmacocinéticos y de seguridad por debajo de esta edad, y por ello su uso se está extendiendo en niños mayores como profilaxis en pacientes hemato-oncológicos de alto riesgo o TPH alogénico³⁸.

Respecto a las candidinas, solo caspofungina y micafungina están aprobadas en pediatría, siendo micafungina la única aprobada en periodo neonatal, disponiéndose de datos de farmacocinética y seguridad en el gran prematuro. Caspofungina está aprobada para el tratamiento de CI y como alternativa en el tratamiento de la AI. Asimismo, está indicada para el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia, Micafungina está aprobada también para el tratamiento de CI y alternativa en AI; y como alternativa de tratamiento candidiasis en neonatos. Asimismo está aprobada como profilaxis en niños con TPH³⁹. Estas indicaciones de candidinas en pediatría se basan fundamentalmente en dos estudios multicéntricos, que no observan inferioridad, cuando se compara micafungina con anfotericina liposomal en tratamiento de CI⁴⁰, y caspofungina en tratamiento empírico de fiebre y neutropenia⁴¹.

En resumen, aún con diferencias, la epidemiología, clínica y factores de riesgo de IFI en niños son comparables a la de los adultos. Aunque con frecuencia es necesario extrapolar datos de adultos, esto no es posible en numerosos aspectos. Existen peculiaridades en biomarcadores en IFI en el niño, precisando más estudios, al igual que en la radiología de la aspergilosis invasora. Aún con la elevada mortalidad de las IFI en el niño, y consiguiente necesidad de profilaxis, y tratamientos precoces, existe una limitación muy importante en el desarrollo de antifúngicos en pediatría, por lo que es necesario fomentar la realización de más estudios específicos de farmacocinética, seguridad y eficacia a diferentes edades en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the litera-

- ture using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-640.
2. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51:e38-e45.
 3. Aguado JM, Ruiz I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, et al. et al por el Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el Tratamiento de la Candidiasis Invasiva y Otras Infecciones por Levaduras de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:345-61
 4. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al por el Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasiva por *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011 *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:435-54.
 5. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:358-64.
 6. López-Sastre B, Coto Gotallo GB, Fernández Colomer B, et al for Grupo Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20:153-63.
 7. Kaufman DA. Neonatal Candidiasis: Clinical manifestations, management and prevention strategies. *J Ped* 2010; 150: Suppl 2: S53-S67.
 8. Pappas P. Invasive candidiasis. *Infect Clin North Am* 2006; 20: 485-506
 9. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27:135-40
 10. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis* 2004;8:103-10.
 11. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 2009; 360:1870-84;
 12. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015; 45:189-198
 13. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:723-7.
 14. Lehnbecher Th. Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28; 523-31
 15. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92.
 16. Thomas L, Baggen L, Chisholm J, Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 2009;7:461-72.
 17. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008: 121: e1286-94.
 18. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 391-393.
 19. Mokaddas, E.; Burhamah, M.H.; Khan, Z.U.; Ahmad, S. Levels of (1→3)-β-D-glucan, *Candida* mannan and *Candida* DNA in serum samples of pediatric cancer patients colonized with *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2010, 10, 292:1-6.
 20. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:665-70
 21. Fortun J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 2014.69:3134-41.
 22. Taira CL, Okay TS, Figueiredo Delgado A, Jurfest ME, Gottardo de Almeida MT, Barbaro Del Negro GM. A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC Infect Dis* 2014; 14:406.
 23. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis-centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:e63-5.
 24. Armenian SH, Nash KA, Kapoor N, Franklin JL, Gaynon PS, Ross LA, Hoffman JA. Prospective monitoring for invasive aspergillosis using galactomannan and polymerase chain reaction in high risk pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31:920-6.
 25. Desai R, Ross LA, Hoffman JA. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:283-6.
 26. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh ThJ, Groll A. Invasive Aspergillosis in Children With Acquired Immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 258-67
 27. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1696-702
 28. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet ID*; 9:89-96.
 29. Hummel M, Spiess B, Roder J, von Komorowski G, Dürken M, Kentouche K, et al. Detection of *Aspergillus* DNA by a nested PCR assay is able to improve the diagnosis of invasive aspergillosis in paediatric patients. *J MedMicrobiol* 2009:1291-7.
 30. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, 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 Oncology* 2014; 15: e327-40
 31. 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.* 2016;62:e1-50.
 32. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat A, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clini-*

- cal Infectious Diseases 2009; 48:1042-51.
33. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Capparelli EV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs*. 2014;74:891-909.
 34. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
 35. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane systematic review* 2015: CD003850.
 36. Bertelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TC, Ververs TT, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 235-40
 37. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36
 38. Vanstraelen K, Colita A, Bica AM, Mols R, Augustijns P, Peersman N, et al. Pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in children dosed according to body surface area. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:183-8.
 39. Ramos Amador JT, Prieto Tato LM, Guillén Martín S. Micafungina en pediatría. *Enferm Inf y Microb Clin* 2011, Suplemento 2; 29:23-28.
 40. Queiroz -Tellez F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 820-26
 41. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 415-20.