

Infección fúngica invasiva (IFI): actualización

C. Figueras Nadal, C. Díaz de Heredia Rubio, M.L. Navarro Gómez**, E. Roselló Mayans***, F. Álvez González*****

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. *Servicio de Hemato-Oncología de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. **Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ***Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ****Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección fúngica invasiva se considera una infección de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico, comportando una elevada morbilidad. Su incidencia, evolución y pronóstico se han modificado notablemente en los últimos años y actualmente podemos decir que estamos ante una nueva etapa caracterizada por:

- Incremento en su incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo, ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías.
- Diagnóstico más precoz gracias a nuevos procedimientos.
- Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas sobre todo en nuevos fármacos antifúngicos, más eficaces y mejor tolerados.

Se abandona el concepto de complicación final e irreversible para determi-

nadas IFI, considerándose una complicación grave que puede prevenirse y también curarse.

Los factores de riesgo de la IFI se abordarán detalladamente en la exposición de los diferentes cuadros infecciosos.

2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Existen dos grupos de técnicas diagnósticas en el laboratorio de micología, las convencionales (examen directo y cultivo) y las no convencionales (detección de antígenos, detección de anticuerpos y técnicas de amplificación genética).

Examen directo

Se trata de una técnica rápida que permite la visualización de levaduras capsuladas o no, y de estructuras fúngicas de hongos filamentosos mediante diversas técnicas de tinción: Gram, blanco de calcoflúor, tinción argéntica, tinta china y otras. La utilización de cada una de ellas



está en función de la experiencia personal del observador y del tipo de muestra y/o patógenos esperados.

Cultivo

Sigue siendo una técnica insustituible ante la sospecha clínica de infección fúngica. A pesar de que la sensibilidad del mismo puede no superar el 50%, el crecimiento del hongo en muestras obtenidas de territorios *a priori* estériles es, actualmente, la única forma de obtener el diagnóstico etiológico de una infección fúngica probada y además permite estudiar su sensibilidad.

Detección de antígenos

- **Antígeno de Galactomanano:** el galactomanano (GM) es un antígeno de la pared de *Aspergillus* spp, *Penicillium* spp, *Paecilomyces* spp y, en menor medida, de otra gran variedad de hongos. Tiene interés en el diagnóstico de la aspergilosis ya que al ser liberado al torrente sanguíneo, constituye un indicador indirecto de enfermedad invasiva por *Aspergillus* spp⁽¹⁾. La sensibilidad de la técnica depende de muchos factores, pero en la población de riesgo (pacientes oncohematológicos neutropénicos) es superior al 90%^(2,3). En cuanto a la especificidad, algunos autores han alertado sobre un elevado número de falsos positivos en pacientes pediátricos, en relación con determinadas dietas alimentarias o por translocación de *Bifidobacterium* spp debido a inmadurez del tubo digestivo en neonatos⁽⁴⁾. Un estudio reciente llevado a cabo por nuestro grupo, en el que se analizan

1.700 sueros de 143 pacientes pediátricos observamos una especificidad superior al 90%.

Por otro lado, se han descrito en la literatura falsos positivos relacionados con algunas penicilinas semi-sintéticas (penicilina-tazobactam, cefalosporinas...), probablemente debido a una reacción cruzada con restos de *Penicillium* spp presentes en ellas.

- **Antígeno de Glucano:** El, β -D-3-glucano es un componente de la pared celular de una amplia variedad de hongos (*Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Trichosporon* spp, *Candida* spp y *Pneumocystis* spp), estando ausente en los hongos mucorales. Su sensibilidad y especificidad varían según los estudios, siendo superior al 90% cuando se valoran dos determinaciones consecutivas. Su limitación principal es su incapacidad para distinguir entre cuadros de tan diferente manejo como una fusariosis y una candidiasis⁽⁵⁾.
- **Antígeno de manano:** es un antígeno de la pared celular de *C. albicans* y en menor medida *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Su detección ayuda al diagnóstico de la enfermedad invasora por *Candida*, con una sensibilidad del 40%. La detección combinada de anticuerpos anti-manano aumenta la sensibilidad al 80%, con una especificidad > 90%. Son técnicas muy laboriosas, de difícil interpretación y, por tanto, poco utilizadas actualmente⁽⁶⁾.

Técnicas genéticas

Las técnicas de detección y amplificación de ácidos nucleicos (PCR) resultan, hoy en día, prometedoras. La capaci-

dad de detectar cantidades mínimas de DNA fúngico, independientemente de la viabilidad del microorganismo para crecer en cultivo, ofrece, *a priori* la indudable ventaja de una mayor sensibilidad respecto al cultivo convencional. Idealmente, las muestras sobre las que se aplican estas técnicas deberían provenir de un territorio estéril, donde el hongo diana no forme parte de la flora comensal normal. En la actualidad aún no existen técnicas estandarizadas, automatizadas y reproducibles, por lo que se utilizan técnicas caseiras, cuya sensibilidad y especificidad dependen de cada estandarización⁽⁷⁾.

3. CLASIFICACIÓN DE LA IFI SEGÚN EL AGENTE ETIOLÓGICO

En nuestro entorno existen numerosas especies fúngicas oportunistas que pueden colonizar e infectar al paciente inmunológicamente deprimido. Las principales IFI oportunistas, dejando a un lado la infección por *Pneumocystis jiroveci*, son las siguientes:

- Candidiasis invasiva.
- Aspergilosis invasiva.
- Zygomycosis o mucormycosis.
- Fusariosis.
- Infección por *Scedosporium* sp.
- Infección por hongos negros.

4. CANDIDIASIS INVASIVA

Las levaduras del género *Candida* son comensales humanos ubicuos, que pueden causar infección oportunista en cualquier localización del organismo. La candidiasis invasiva engloba dos entidades distintas, la candidemia o invasión limitada al torrente circulatorio y la candidiasis diseminada o infección multiorgánica. La can-

didemia constituye la 3ª causa de infección del torrente circulatorio en la infección nosocomial (IN) y la 4ª de todas las infecciones. También es la IFI más frecuente en el paciente crítico no-neutropénico, habiendo sufrido un incremento muy notable en los últimos 20 años. Su incidencia en lactantes es de 38/1.000.000 hab. La especie más frecuente es *Candida albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento en la incidencia de otras especies: 23% *C. parapsilosis*, 10% *C. tropicalis*, 9% *C. glabrata*, 4% *C. krusei*. La mortalidad global es elevada, llegando a cifras del 44% a los 30 días en determinadas series que incluyen pacientes pediátricos⁽⁸⁾.

- **Los factores de riesgo** de la candidiasis invasiva son: colonización previa, antibióticos de amplio espectro > 5 d, catéter venoso central, nutrición parenteral/ventilación mecánica > 48 h, paciente sometido a UCI, inmunosupresión, corticoterapia, neutropenia, cáncer, cirugía abdominal mayor, pancreatitis aguda, diabetes mellitus⁽⁹⁾.
- **Diagnóstico:** se basa en la sospecha clínica (presentación clínica, pruebas de imagen) y el cultivo (sangre, fluidos estériles y muestras tisulares) y también en las pruebas de detección molecular (PCR). En ausencia de hemocultivo positivo, la diferenciación entre contaminación, colonización e infección puede ser difícil.
- **Tratamiento:** la candidemia y la candidiasis diseminada constituyen infecciones graves, que por supuesto deben tratarse siempre⁽¹⁰⁾. Existen situaciones y condiciones que deben valorarse a la hora de elegir el tratamiento empírico, como son:

TABLA I. Patrones de sensibilidad de *Candida* spp.

	Anfo B	FLU	ITRA	VOR	POS	CAS
<i>C. albicans</i>	S	S	SDD-R	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S-R
<i>C. glabrata</i>	S	SDD-R	SDD-R	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S-R	R	SDD-R	S	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S-R	S	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S-SDD	SDD-R	S	S	S-R
<i>C. famata</i>	S	SDD-R	SDD-R	S-R	S-R	S

- Epidemiología del servicio: brotes de determinadas especies resistentes.
- Condiciones del paciente: situación hemodinámica, patología de base, disfunción hepática o renal, infecciones y/o colonizaciones previas, profilaxis antifúngica, otros fármacos concomitantes y sus interacciones.
- Patrones de sensibilidad de *Candida* spp (Tabla I).
- *Sospecha justificada de una especie resistente*: caspofungina o anfotericina b o voriconazol, valorando: aislamiento, interacciones y toxicidad.
Una vez conocida la especie se adecuará el tratamiento. Salvo situaciones especiales, no se recomienda el uso de voriconazol para el tratamiento de la infección por *Candida* spp, ya que conviene reservarlo para las infecciones por hongos filamentosos.

El catéter deberá retirarse siempre que sea posible. Además se realizará estudio de extensión que comprenda ecocardiograma, ecografía abdominal y renal, Rx de tórax y fondo de ojo.

Recomendaciones en el tratamiento empírico de la candidemia

- *Estabilidad hemodinámica, ausencia de profilaxis con azoles y ausencia de sospecha justificada de infección por una especie de Candida resistente*: fluconazol.
- *Inestabilidad hemodinámica o profilaxis previa con azoles*: caspofungina o anfotericina B.

Tratamiento de la candidiasis focal y de la candidiasis invasiva diseminada

La candidiasis focal (esofagitis, vulvovaginitis, candiduria) basa su tratamiento en el uso de fluconazol (excepto para

las especies resistentes al mismo), en un régimen más o menos prolongado, según la localización y gravedad de la infección. En cuanto a la candidiasis invasiva diseminada, constituye un cuadro grave que afecta casi exclusivamente al paciente neutropénico, y en el que el síndrome de reconstitución inmunológica juega un papel importante. El tratamiento inicial debe basarse en las mismas recomendaciones realizadas para el tratamiento de la candidemia, requiriendo en algunos casos biterapia y un tratamiento de mantenimiento muy prolongado, en general no inferior a los 12 meses y basado en fluconazol. En los casos en que exista una mala evolución atribuible al síndrome de reconstitución inmunológica, se puede recomendar tratamiento coadyuvante con corticoides⁽¹⁾.

5. ASPERGILOSIS INVASIVA (AI)

Aspergillus spp es un hongo filamentos de distribución universal, presente en el suelo, aire, agua, plantas y materia orgánica en descomposición. Se conocen unas 900 especies, de las cuales sólo 12 se relacionan con enfermedad humana. Las más frecuentes son *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%) y *A. terreus* (2-3%). La infección se produce como consecuencia de la inhalación de esporas contenidas en el aire por lo que la enfermedad afecta muy frecuentemente a pulmones y senos paranasales. Otras puertas de entrada menos frecuentes son la piel y las mucosas lesionadas. Tienen una gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos ocasionando trombosis y necrosis isquémica con la consecuente formación de cavidades.

Grupos y factores de riesgo

Los pacientes con mayor riesgo de AI son los pacientes con leucemia aguda mieloblástica y los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) y de órgano sólido (TOS). Los principales factores de riesgo son la neutropenia grave (< 500 neutrófilos/mm³) y prolongada (> 10 días), la disfunción cualitativa grave de los neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica) y el déficit de inmunidad celular en pacientes que requieren tratamientos inmunosupresores intensos (corticoides, inmunoglobulinas anti-linfocíticas, anti-TNF, fludarabina, alemtuzumab). Tienen especial riesgo los receptores de TPH, tanto en la fase inicial por la neutropenia grave como en fases más tardías en el contexto de EICH y su tratamiento inmunosupresor.

Formas clínicas

La presentación clínica más frecuente es la pulmonar. Los síntomas iniciales son muy inespecíficos: fiebre, tos, crepitantes, dolor pleurítico. Más tardíamente, y muchas veces coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos, los pacientes pueden presentar hemoptisis. Otras formas clínicas de aspergilosis invasiva son la afectación rinosinusal y orbitaria, cerebral, cutánea y de tejidos blandos (celular subcutáneo, fascia, músculo e incluso hueso) y formas diseminadas con afectación pulmonar, cerebral, cardíaca, renal, esplénica y gastrointestinal.

Diagnóstico

El diagnóstico es difícil y actualmente se basa en los cultivos, el antígeno de galactomanano (GM), las pruebas de ima-



gen y la histología. El hemocultivo y el lavado broncoalveolar (LBA) tienen escaso rendimiento, siendo la sensibilidad de este último de sólo el 50%.

La aparición de imágenes en la radiografía de tórax es tardía e inespecífica. La TAC torácica de alta resolución es más precoz y aunque tampoco es específica pone de manifiesto algunos signos muy sugestivos de IFI. Su uso sistemático ha permitido conocer el patrón evolutivo de estas infecciones: al diagnóstico de la infección, más del 95% de los pacientes presentan el “signo del halo” alrededor de la imagen de condensación y 2 semanas más tarde coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos en más del 65% de los casos se observa cavitación de la lesión^(12,13).

La detección del antígeno GM de la pared del *Aspergillus* es específica de esta infección y de gran ayuda al diagnóstico. Su monitorización en pacientes de alto riesgo permite el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección. La combinación de la monitorización bisemanal de GM y el uso precoz de la TAC torácica de alta resolución, incluso en ausencia de sintomatología respiratoria, se ha demostrado muy útil en el manejo del paciente con riesgo de AI⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico definitivo se establece por histología de la lesión (angioinvasividad y necrosis) junto con la visualización del hongo y el cultivo de la pieza histológica estéril.

Para establecer el diagnóstico de IFI se utilizan los criterios de la EORTC⁽¹⁵⁾ (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y el MSG (*Mycoses Study Group*). Estos organismos definen:

- **IFI probada:** histocitopatología positiva CON hifas o esporas a partir de una biopsia o de una aspiración con aguja, con evidencia de lesión hística asociada o con cultivo microbiológico positivo de una zona estéril con clínica o radiología compatible con infección.
- **IFI probable:** la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico más un criterio clínico (Tabla II).
- **IFI posible:** cuando existen factores del huésped y evidencia clínica de IFI sin criterios micológicos positivos existe, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor o dos menores (Tabla II).

Tratamiento

El éxito del tratamiento depende de establecer un diagnóstico precoz y de la capacidad de revertir los factores de riesgo. El tratamiento antifúngico debe iniciarse lo más precozmente posible. Voriconazol ha demostrado mayor eficacia que anfotericina B en el tratamiento de la AI, por lo que actualmente es el tratamiento de elección⁽¹⁶⁾. El excipiente de su fórmula i.v. tiene toxicidad renal por lo que la dosis deberá ser ajustada al grado de insuficiencia renal. En casos de AI grave se considera la biterapia. La asociación de Voriconazol y Caspofungina fue más eficaz que voriconazol en monoterapia para casos muy avanzados. Una vez el paciente ha presentado respuesta al tratamiento i.v. y se encuentra clínicamente estable se puede completar el tratamiento con Voriconazol por vía oral. El tratamiento debe

TABLA II. Criterios de la EORTC y MSG para el diagnóstico de IFI probable, excepto para el diagnóstico de las micosis endémicas.**Factores de huésped**

- Neutropenia de < 500 neutrófilos/mm³ durante más de 10 días
- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Corticoides a dosis de $\geq 0,3$ mg/kg/día (equivalentes a prednisona) durante $>$ de 3 semanas
- Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab o análogos nucleósidos durante los 3 meses previos
- Inmunodeficiencia grave congénita (IDSC, enfermedad granulomatosa crónica)

Criterios clínicos

- Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior:
Presencia de 1 de los 3 signos en el TAC torácico:
 - Lesión densa bien definida con o sin signo del halo
 - Signo de la media luna (*air crescent sign*)
 - Cavitación
- Traqueobronquitis:
 - Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vistas en la broncoscopia
 - Infección sinonasal
- Imagen de sinusitis más 1 de los 3 signos siguientes:
 - Dolor agudo localizado
 - Úlcera nasal con escara negruzca
 - Invasión ósea, incluida la órbita
- Infección del SNC:
 - 1 de los 2 signos:
 - Lesiones focales en la radiología
 - Refuerzo meníngeo en la RMN o TAC
- Candidiasis diseminada:
 - Uno de los 2 hallazgos después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas:
 - Pequeños abscesos (en ojo de buey) en hígado o bazo
 - Exudados retinianos

Criterios micológicos

- Tests directos (citología, examen microscópico directo, cultivos)
Hongos filamentosos en esputo, LBA, cepillado bronquial o aspirado sinusal
- Tests indirectos (detección de Ag o constituyentes de la pared celular)
Aspergilosis: galatomanano + en plasma, suero, BAL o LCR
IFI (excepto criptococosis y zigomicosis): β glucano + en suero



mantenerse hasta que las lesiones han desaparecido y los factores de riesgo han revertido. Debe considerarse le exéresis quirúrgica en caso de lesiones cavidades únicas, sinusitis, endoftalmítis, abscesos en SNC, endocarditis y otras lesiones abordables. También debe considerarse la administración de factores de crecimiento hematopoyético para acortar la duración de la neutropenia. Las transfusiones de granulocitos podrían tener indicación en algunos casos de infección incontrolada y neutropenia grave, aunque su uso rutinario no está aconsejado.

6. ZYGOMICOSIS

Se trata de una infección fúngica emergente entre la población inmunodeprimida. La zygomicosis (mucormicosis) está producida casi siempre por mohos de la familia de los Mucorales cuyos miembros más frecuentes son *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* y *Apophysomyces*. Morfológicamente se caracterizan por la formación de hifas anchas, no septadas ó raramente septadas y reproducción sexual con la formación de zygosporas⁽¹⁷⁾.

Epidemiología

Adquirida por la inhalación de esporas, por la ingestión de alimentos contaminados o por inoculación directa en zonas de traumatismos o a través de catéteres vasculares. La zygomicosis en el niños se origina al igual que en el adulto en situaciones de inmunodepresión como neutropenia, transplantados de órganos sólidos, transplantados de médula ósea, quemados, y tratamiento con deferoxamina como quelante de hierro. También se describe en otras situaciones como en la

diabetes mellitus juvenil mal controlada con hiperglucemia y cetoacidosis y como infección cutánea en el recién nacido. Se han descrito brotes de infección nosocomial en unidades de alto riesgo asociados a obras y a contaminación de conducción de aire y agua⁽¹⁸⁾. El empleo de esteroides a largo plazo y la profilaxis antifúngica con fármacos no activos para zygomicosis como voriconazol también puede favorecer la infección por estos hongos⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación más frecuente es la rinocerebral seguida de pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada.

El diagnóstico es dificultoso ya que el aislamiento puede ser interpretado como contaminación por lo que es muy importante la buena comunicación entre el clínico y el microbiólogo, si bien la sospecha clínica suele ser lo más importante.

Tratamiento

Consiste en el empleo de antifúngicos con espectro para estos hongos: anfotericina liposomal a dosis altas y posaconazol. Suele requerirse también tratamiento coadyuvante quirúrgico que consiste en la resección de la zona infectada⁽²⁰⁾. El pronóstico depende de la precocidad diagnóstica y del manejo de la inmunosupresión y de los factores favorecedores.

7. HONGOS FILAMENTOSOS EMERGENTES

En los últimos quince años, se han comunicado infecciones debidas a hongos anteriormente raros en patología humana que han adquirido creciente interés como causantes de infección invaso-

ra en pacientes inmunodeprimidos por su mayor resistencia a los antifúngicos disponibles. Fundamentalmente se trata de las especies de los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y otros dematiáceos.

Fusariosis

Fusarium spp (*F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*) causa infecciones invasivas y diseminadas muy graves en pacientes con inmunocompromiso, especialmente en niños con malignidades de tipo hematológico y neutropenia prolongada. La fungemia puede ser en algunos casos la única manifestación de la infección diseminada incluso en ausencia de neutropenia. No obstante en el paciente nutropénico, la presentación clínica habitual es la forma diseminada con lesiones cutáneas papulo-nodulares necróticas, con tendencia a afectar las zonas de venopunción. También es frecuente la afectación del tejido celular subcutáneo en forma de abscesos, con posible extensión a fascia y músculo⁽²¹⁾. En el pulmón ocasiona infiltrados nodulares, cavitados o inespecíficos. *Fusarium* spp es relativamente resistente a muchos antifúngicos. En la infección diseminada se recomienda biterapia con anfotericina B liposómica a 5 mg/kg/día asociada a voriconazol. Se recomienda la exéresis quirúrgica y la reducción de la inmunosupresión, siempre que sea posible. En neutropenias persistentes, puede estar justificada la utilización de factores estimulantes de los granulocitos (G-CSF), de los macrófagos (GM-CSF) o interferón gamma⁽²²⁾.

Infección por *Scedosporium* spp

Hongos saprofitas filamentosos emergentes de importancia clínica e interés

cada vez mayor por su resistencia a los antifúngicos disponibles y por causar infecciones de mal pronóstico. Las infecciones invasivas son menos frecuentes con *S. apiospermum* (6%): infecciones pulmonares graves, o infección diseminada con clínica de neumonía, meningitis, absceso cerebral, endocarditis, lesiones cutáneas, peritonitis y fungemia. Las infecciones por *S. prolificans* son más frecuentes (46%): clínica de fiebre persistente, afectación cerebral, renal, esplénica, pulmonar cardíaca y cutánea⁽²³⁾. Mortalidad alta en niños (en alguna serie 61%). Debe realizarse exéresis quirúrgica de las lesiones localizadas y tratamiento farmacológico con voriconazol en el tratamiento de *S. apiospermum* o *P. boydii* y voriconazol o posaconazol asociado a terbinafina en la infección por *S. prolificans*, que constituye la forma más grave por su absoluta resistencia a los antifúngicos disponibles.

Feohifomicosis o infecciones por hongos dematiáceos

Comprende un grupo de infecciones causadas por hongos caracterizados por la presencia de una pigmentación oscura de su pared celular similar a melanina. El número de especies documentadas aumenta a medida que incrementan los casos de inmunodepresión con sus terapias correspondientes. Estos pacientes están en riesgo de presentar una infección del sistema nervioso central con cefaleas, fiebre y déficits neurológicos focales así como otras manifestaciones incluida la enfermedad diseminada⁽²⁴⁾. La feohifomicosis cerebral tiene una alta morbilidad y mortalidad requiriendo un precoz y agresivo tra-

TABLA III. Clasificación, presentación, diagnóstico y tratamiento de la IFI.

	P. clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Candidiasis	<ul style="list-style-type: none"> – Candidemia – Candidiasis diseminada 	<ul style="list-style-type: none"> – Examen en fresco y cultivo – PCR 	<ul style="list-style-type: none"> – Fluconazol – Caspofungina – ABL + retirar vía central
Aspergilosis <i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i>	Aspergilosis invasiva pulmonar y diseminada	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica – TC – GM seriados – LBA y biopsia – PCR 	Voriconazol +/- Caspofungina o ABL + cirugía
Fusariosis <i>F. solani</i>	Infección invasiva diseminada	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica – TC – LBA y biopsia – Cultivo – PCR 	Voriconazol + ABL y cirugía
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Infección invasiva diseminada	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica/TC – Biopsia – Cultivo 	Voriconazol + ABL, cirugía
<i>S. prolificans</i>		<ul style="list-style-type: none"> – PCR 	voriconazol/posaconazol+ terbinafina y cirugía
Zygomycosis mucorales	Infección invasiva diseminada	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica/TC – Biopsia – Cultivo – PCR 	ABL+ Posaconazol
Cryptococosis: <i>C. neoformans</i>	Meningitis linfocitaria	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica/TC – Cultivo LCR – Tinta china 	ABL
<i>P. jiroveci</i>	Neumonía intersticial	<ul style="list-style-type: none"> – Clínica/TC – Biopsia – Cultivo 	CTX (20 mg/kg/día/12 h de Timetroprim) vía i.v. 2-3 semanas

tamiento. Este consiste en la extirpación quirúrgica de tejidos infectados y terapia antifúngica. Itraconazol, voriconazol y posaconazol pueden ser eficaces por su

demostrada actividad *in vitro* asociados a anfotericina B liposómica⁽²⁵⁾.

En la tabla III podemos ver un resumen de la presentación clínica, diagnós-

TABLA IV. Dosificación antifúngicos en el tratamiento de la IFI.

Fármaco	Candidemia Candidiasis diseminada	Infección por hongos filamentosos
Fluconazol	5-10 mg/kg/día i.v.	No indicado
Caspofungina	75 mg/m ² /dosis i.v. 1 ^{er} día 50 mg/m ² /día i.v. días sucesivos	75 mg/m ² /dosis i.v. 1 ^{er} día 50 mg/m ² /día i.v. días sucesivos
Voriconazol (formulación oral: en ayunas)		Niños de 2 a 12 años: 7 mg/kg/dosis/12 h i.v. 200 mg/12 h v.o. sin dosis de carga Niños de 12 a 16 años: i.v.: 6 mg/kg/12 h primer día y luego 4 mg/kg/12 h v.o. en < 40 kg: 200 mg/12 h el primer día y seguir con 100 mg/12 h v.o. en ≥ 40 kg: 400 mg/12 el primer día y seguir con 200 mg/12 h
Posaconazol (oral, con las comidas)		Niños < 15 kg: 6 mg/kg/12 h v.o. 15-19,9 kg: 100 mg/12 h v.o. 20-33,9 kg: 200 mg/12 h > = 34 kg: 400 mg/12 h
Anf B liposómica	3-5 mg/kg/día i.v.	5 mg/kg/día i.v.

tico y tratamiento de las diferentes IFI y en la tabla IV la dosificación pediátrica de los fármacos antifúngicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Quindós G. New microbiological techniques for the diagnosis of invasive mycoses caused by filamentous fungi. Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 12 (suppl 7): 40-52.
- Marr KA, Balajee A, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. J Infect Dis. 2004; 190: 641-9.
- Bart-Delabesse E, Basile M, Al Jijakli A, Souville D, Gay F, Philippe B, et al. Detection of Aspergillus galactomannan antigenemia to determine biological and clinical



- cal implications of beta-lactam treatment. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(10): 5214-20.
4. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, Op den Camp HJ, Verweij PE. Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive platelia *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(8): 3925-31.
 5. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 199-205.
 6. Prella M, Bille J, Pugnale M, Duvoisin B, Cavassini M, Calandra T, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2005; 51(2): 95-101.
 7. Bretagne S, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005; 45(3): 361-8.
 8. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 1829-35.
 9. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 414.
 10. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 161.
 11. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellatón E, Huerre M, Rohrllich PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(5): 696-702.
 12. Caillot D, Covaillier JF, Bernard A, Casanovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 253-9.
 13. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3): 373-9.
 14. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lafou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(9): 1242-50.
 15. De Pauw B, Walsh TJ, 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(12): 1813-21.
 16. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 408-15.
 17. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive Zygomycosis: Update on Pathogenesis, Clinical Manifestations and Management. *Infect Dis Clin N Am.* 2006; 20: 581-607.

18. Garner D, Machin K. Investigation and Management of a nosocomial outbreak of mucormycosis in a pediatric oncology unit. *J Hosp Inf.* 2008; 70: 53-9.
19. Siwek GT, Dogson KJ, Magalhaes-Silverman M, Bartelt LA, Kilborn SB, Hoth PL, et al. Invasive Zygomycosis in Hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *CID.* 2004, 39: 584-7.
20. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(Suppl 1): 35-40.
21. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(S 1): 65-75.
22. Abzug MJ, Walsh TJ. Interferon and colonystimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 769-73.
23. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos ChA, et al. Infections caused by *Scedesporium* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 157-97.
24. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilidis E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(Supl. 1): 48-66.
25. Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2006; 20: 609-20.