

CANDIDEMIA EN PEDIATRÍA: factores de riesgo, tratamiento y susceptibilidad a antifúngicos

■ Dra. Evelyn Alba Barraza, M. en C. I. Jesús Reséndiz Sánchez, Dra. Martha Avilés Robles

RESUMEN

La candidemia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos. De acuerdo con estudios recientes, *Candida* spp. es la cuarta causa de infección del torrente sanguíneo. La candidemia se relaciona con ciertos factores de riesgo, dentro de los que se incluyen: uso previo de antibióticos de amplio espectro, presencia de catéteres intravasculares y urinarios, estancia en unidades de cuidados intensivos, nutrición parenteral total, cirugía mayor, pacientes inmunocomprometidos y uso de terapias inmunosupresoras. Los estudios epidemiológicos muestran un cambio en la frecuencia de infecciones por *C. albicans* a un predominio de especies de *Candida* no *albicans*.

PALABRAS CLAVE

candidemia, factores de riesgo, pediatría.

ABSTRACT

Candidemia is a major cause of morbidity and mortality in pediatric patients. According to recent data, *Candida* spp. are the fourth leading cause of blood stream infections. It is linked to a number of risk factors such as prior antimicrobial therapy, venous and urinary catheters, intensive care unit admission, total parenteral nutrition, major surgery, immunocompromised patients and immunosuppressive therapies. Epidemiological studies have shown that infections patterns has shifted from *C. albicans* to non-*albicans* species.

KEY WORDS

candidemia, risk factors, pediatrics.

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son causa importante de morbimortalidad en los pacientes hospitalizados, incrementan los días de hospitalización así como los costos. La mayoría de las IFI nosocomiales en pacientes pediátricos son causadas por especies de *Candida*, principalmente en aquellos alojados en unidades de cuidados intensivos y en los neonatos.¹

En los últimos años se ha reportado un incremento significativo de IFI por *Candida* en pacientes con inmunocompromiso (niños con neoplasias que reciben quimioterapia, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos, niños que reciben terapia inmunomoduladora, etc.) y de ellos, los que presentan infección en el torrente sanguíneo, tienen una mortalidad del 10 al 47%.²⁻⁴

Epidemiología

La candidiasis sistémica es la cuarta causa de infección nosocomial en sangre y culpable de más del 10% de estas infecciones en Estados Unidos⁵ y se encuentra dentro de los primeros 10 puestos en Europa,⁶ tan solo por arriba de ella se encuentra el *Staphylococcus* coagulasa-negativo, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.; *Candida* spp., sin embargo, representan la segunda causa por infección de catéter sólo detrás de los *Staphylococcus* coagulasa-negativo.⁷

Por muchos años, la especie aislada con mayor frecuencia fue *Candida albicans*, sin embargo, ha habido un incremento en el aislamiento de otras especies no-*albicans* como *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, entre otras,^{5,6} tanto en adultos como en niños. En Estados Unidos la segunda especie más aislada es *C. glabrata*, en Europa, Australia, Asia y América Latina son relativamente más comunes *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.⁸

Recientemente, un estudio realizado por el *International Pediatric Fungal Network* (www.ipfn.org), el cual es hasta el momento el estudio colaborativo internacional más grande, reportó un predominio de especies de *Candida* no *albicans* en población pediátrica del 56% y en neonatos del 52%. En ambos casos *C. parapsilosis* y *C. glabrata* fueron respectivamente la primera y segunda especie de *Candida* no *albicans* más frecuentemente reportadas.⁹

Un estudio pediátrico de vigilancia epidemiológica realizado en Sudamérica reportó una incidencia de 8.1 casos de candidiasis invasiva por 10,000 admisiones, con una mortalidad de 28% en 302 pacientes. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans* (pediátrica 43.8%, neonatal 35%), seguida de *C. parapsilosis* (pediátrica 27%, neonatal 26%).¹⁰

En la unión europea un estudio pediátrico de 1,473 casos de candidiasis invasiva reportó a *C. albicans* como la especie más frecuente (55.3%), seguida de *C. parapsilosis* (21.7%) y *C. glabrata* (4.1%).¹¹

En un estudio pediátrico realizado en Egipto, la candidemia representó el 19% de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes en la unidad de terapia intensiva pediátrica. El 81% de los

pacientes colonizados por *Candida* spp. desarrolló candidemia. De éstos, el 40% se debió a *C. albicans* y 60% a especies no *albicans* predominado *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (17%) y *C. glabrata* (8%).¹²

La candidiasis neonatal ocurre con predominio en los pacientes en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Las especies de *Candida* ocupan el tercer lugar como microorganismos asociados con mayor frecuencia a infecciones del torrente sanguíneo en la UCIN. La candidiasis neonatal se asocia a un riesgo de muerte significativamente mayor y alteraciones del neurodesarrollo. *C. albicans* y *C. parapsilosis* son responsables del 80 al 90% de las especies aisladas en la candidiasis invasiva neonatal.⁴

Un estudio pediátrico de vigilancia epidemiológica realizado en Sudamérica reportó una incidencia de 8.1 casos de candidiasis invasiva por 10,000 admisiones, con una mortalidad de 28% en 302 pacientes.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para candidemia en pacientes pediátricos son similares a los reportados en adultos. Algunos de los factores de riesgo reportados previamente están enlistados en la Tabla 1 y son: hospitalización dentro de una terapia intensiva, presencia de catéteres vasculares centrales, tratamiento previo con antibiótico de amplio espectro y durante tiempo prolongado, nutrición parenteral total (NPT), diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, ventilación mecánica, neutropenia, cirugía mayor reciente, prematuridad, enfermedades hematológicas malignas, tumores sólidos, diálisis y solución de continuidad en mucosas.^{5,6,8,12-15} Algunos de estos factores pueden coexistir, por ejemplo, la estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos en ocasiones extiende el uso de catéteres centrales, la ventilación mecánica y el uso de NPT, todos éstos factores de riesgo para candidemia bien documentados.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA

Factores de riesgo para candidemia

Un estudio retrospectivo de 10 años en un hospital en Estados Unidos identificó como factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo asociada a catéteres centrales por *Candida* spp. el ingreso a la UCIN, síndrome de intestino corto, presencia de sonda de gastrostomía, NPT y transfusión sanguínea.¹⁶

El uso de dispositivos intravasculares, particularmente catéteres centrales ha demostrado ser de manera distintiva un importante factor de riesgo para candidemia. Un estudio en Australia demostró que la candidemia fue asociada a catéteres en un 70% en niños, siendo incluso mayor a lo reportado en neonatos (58%) o adultos (44%) con catéteres vasculares.¹⁷

La presencia de catéter venoso central, la nutrición parenteral total, el uso de antibióticos y la inmunosupresión (por enfermedad maligna de base) son factores de riesgo significativos para candidemia.⁸

Un estudio en dos hospitales de adultos en la Ciudad de México encontró como factores de riesgo para candidemia una puntuación mayor a 16 en la escala APACHE II, y la enfermedad hepática, con una mortalidad global del 46%.⁵ Para la candidiasis neonatal, el principal factor de riesgo es la prematuridad, principalmente aquellos neonatos con peso extremadamente bajo para la edad gestacional (<1,000 g). Estos neonatos tienen de manera particular mayor riesgo de involucro de sistema nervioso central como una complicación de la candidemia.

Manifestaciones clínicas

Es común que la candidemia se asocie a signos y síntomas propios de la sepsis, los cuales son inespecíficos, como fiebre o hipotermia, taquicardia o descompensación hemodinámica. La infección del torrente sanguíneo por *Candida* puede diseminarse a otros órganos, como cerebro, corazón, hígado, bazo, pulmones, riñones y retina.⁸ Un estudio demostró que la persistencia de una candidemia por más de tres días, asociada a la persistencia de un catéter venoso central (OR=3.0, IC 95% 1.2 - 7.8, p=0.02) y la inmunosupresión (OR=2.9, IC 95% 1.2 - 7.0, p=0.02) fueron factores de riesgo independientes para enfermedad diseminada en niños con candidemia.¹⁸

La candidiasis neonatal se presenta de forma diferente a otros grupos etarios, tiende a presentarse con síntomas más sutiles e inespecíficos. Como ya se comentó *Candida* spp. puede invadir prácticamente cualquier tejido incluyendo el cerebro. La meningitis es una manifestación frecuente asociada a la candidemia en neonatos, pero sólo se tienen cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo en aproximadamente la mitad de los casos. La afección del SNC se manifiesta en este grupo etario como meningoencefalitis y debe asumirse como una posibilidad en los neonatos con candidemia y signos y síntomas sugerentes de meningoencefalitis.

Tratamiento

a) Candidemia en pacientes no neutropénicos

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*. IDSA) publicadas en 2016, reco-

TABLA 2. DOSIS PEDIÁTRICAS DE LOS ANTIFÚNGICOS RECOMENDADOS PARA EL MANEJO DE CANDIDEMIA

| Antifúngico | Dosis de carga | Dosis de mantenimiento |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Caspofungina | 70 mg/m ² SC/día (máximo 70 mg) | 50 mg/m ² SC/día (máximo 50 mg) c/24 h |
| Fluconazol | 12 mg/kg/día | 6 mg/kg/día c/24 h |
| Anfotericina B (formulaciones lipídicas, p. ej., anfotericina B liposomal, anfotericina B de complejos lipídicos) | 3 a 5 mg/kg/día | 3 a 5 mg/kg/día c/24 h |

miendan como primera opción de tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos, una equinocandina como caspofungina o anidulafungina (recomendación fuerte con alta calidad de evidencia médica). Fluconazol también se considera una opción aceptable en aquellos pacientes que no estén críticamente enfermos y en quienes se considere poco probable que la candidemia sea causada por una especie de *Candida* resistente a fluconazol (recomendación fuerte con alta calidad de evidencia médica). Así mismo, una formulación lipídica de anfotericina B (anfotericina B liposomal o anfotericina B de complejos lipídicos) es una alternativa razonable si no se tiene disponibilidad de equinocandinas o si se considera la posibilidad de resistencia a otros agentes antifúngicos (recomendación fuerte con alta calidad de evidencia médica).⁴ Las dosis de antifúngicos se encuentran en la Tabla 2.

En infecciones por *C. glabrata* se sugieren dosis más altas de fluconazol (12 mg/kg/día en el mantenimiento) o voriconazol (4 mg/kg/día) dos veces al día, sólo cuando se haya documentado susceptibilidad a dichos antifúngicos. Por otro lado, cuando la infección es por *C. krusei* se recomienda la utilización de una equinocandina, formulaciones lipídicas de anfotericina B o voriconazol.

b) Candidemia en pacientes neutropénicos

En el caso de los pacientes neutropénicos se recomienda una equinocandina o anfotericina B en alguna de sus formulaciones lipídicas. Fluconazol podría ser una alternativa sólo en aquellos pacientes que no se encuentren clínicamente enfermos y que no hayan tenido exposición previa a azoles. Voriconazol puede utilizarse en situaciones en donde se quiera tener una cobertura adicional para hongos filamentosos o como una terapia de desescalamiento en aquellos pacientes clínicamente estables en quienes se haya documentado un aislamiento de *Candida* spp., susceptible a voriconazol y que hayan tenido hemocultivos de control negativos.⁴

c) Candidemia en neonatos

El tratamiento recomendado de la candidemia en neonatos es con anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día. Fluconazol a dosis de 12 mg/kg/día durante todo el tratamiento también resulta ser una opción razonable en aquellos pacientes que no han tenido exposición previa a profilaxis con fluconazol.⁴

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son una alternativa, pero

deben utilizarse con precaución, en particular cuando hay afección del tracto urinario. Debido a que existe relativamente poca evidencia del uso de equinocandinas en neonatos, éstas deben usarse con precaución y algunos las recomiendan como terapia de salvamento o en situaciones en las que la anfotericina B no se considere apropiada por cuestiones de toxicidad o resistencia.

Esta recomendación se basa en pequeños ensayos clínicos y estudios de cohortes multicéntricos. Se ha visto que los neonatos, a diferencia de los niños más grande o los adultos, toleran de forma adecuada la anfotericina B desoxicolato y no parece estar asociada con un mayor riesgo de nefrotoxicidad. Existe un estudio en el que se encontró que las formulaciones lipídicas de anfotericina B se asociaban a una mayor mortalidad, en comparación con anfotericina B desoxicolato. Esta diferencia podría relacionarse con una inadecuada penetración de las formulaciones lipídicas a los riñones, una inadecuada dosificación en neonatos o por otros confusores no identificados.⁴ Con base en estos datos, fluconazol y anfotericina B desoxicolato son opciones terapéuticas aceptables y las formulaciones lipídicas de anfotericina B deben usarse con precaución.

Seguimiento

Se puede hacer la transición de una equinocandina o de anfotericina B a fluconazol (por lo general entre el día cinco y siete de tratamiento), en aquellos pacientes clínicamente estables en quienes se haya aislado una especie de *Candida* sensible a fluconazol y que tengan cultivos de control negativos después de haber iniciado la terapia antifúngica.

Se deben realizar hemocultivos de control diarios o cada tercer día hasta establecer el día en que la candidemia se ha negativizado. A todo paciente no neutropénico con candidemia documentada se le debe realizar una exploración oftalmológica en la primera semana del diagnóstico. En los pacientes neutropénicos la evidencia de afección vítea o coroidal es mínima hasta la recuperación de la neutropenia, por lo que se sugiere realizar la exploración oftalmológica hasta una semana después de haberse recuperado de la neutropenia.^{3,4}

La duración del tratamiento de una candidemia no complicada (sin evidencia de enfermedad metastásica) se recomienda de dos semanas a partir del día que se documente la negativización del hemocultivo.^{3,4}

Si existe la presencia de un catéter venoso central se recomienda su retiro lo más pronto posible cuando se sospeche que dicho catéter sea la fuente de infección.

En los neonatos con candidemia se recomienda realizar una punción lumbar y revisión de la retina bajo dilatación. Si existe persistencia de cultivos de sangre positivos se sugiere realizar una tomografía o ultrasonido de abdomen y tracto urinario en búsqueda de lesiones sugerentes de candidiasis diseminada o fungomas.

Pruebas de susceptibilidad antifúngica

A partir de las botellas de hemocultivos que desarrollan levaduras, se resiembran en medios sólidos y se incuban por 24 a 48 horas. Estas colonias se emplean para realizar los perfiles de susceptibilidad retrasando los resultados 24 horas más. Este retraso podría llevar a graves consecuencias, aunado a si la especie aislada es resistente al fármaco empírico utilizado para la terapia. Por lo tanto, en la práctica clínica, se requiere de un método rápido y rentable para realizar la susceptibilidad antimicótica.¹⁹

Se ha utilizado susceptibilidad directa de los frascos positivos de patógenos bacterianos y se han empleado como práctica habitual en los laboratorios de microbiología clínica, así se da un resultado preliminar de susceptibilidad. Esto también se ha utilizado para evaluar la susceptibilidad a levaduras mediante la técnica E-test®, son tiras de plástico inerte que incorporan un gradiente de concentración de antifúngico. Cuando se depositan sobre las placas de agar inoculadas, el antifúngico se difunde en el medio y, tras una incubación a 35 °C durante 24 a 48 h para *Candida* spp., se determina la concentración inhibitoria mínima (MIC) en el punto de intersección de la elipse de inhibición de crecimiento con la tira.²⁰

Otros estudios han evaluado la susceptibilidad con el sistema Vitek® que permite determinar por espectrofotometría el crecimiento de las levaduras, realizar su identificación y establecer la MIC correspondiente.

El Sensititre Yeastone® es un método de microdilución al que se le han adicionado concentraciones crecientes de antimicóticos y un indicador de crecimiento de óxido-reducción (azul Alamar). Tiene la ventaja de que la lectura es más objetiva, ya que los pozos con crecimiento son de color rosa, mientras que, cuando no hay crecimiento en su interior, los pozos se mantienen azules con resultados variables. Todas estas técnicas son costosas y no son siempre prácticas en un laboratorio clínico. Con el método de difusión en disco, los materiales requeridos son más rentables que con el E-test.^{21,22}

Los métodos de pruebas de susceptibilidad estandarizados y reproducibles para agentes antimicóticos han sido desarrollados por organismos como el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) Norma M 27-A3 y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobianas (EUCATS). Los puntos de corte toman en cuenta las MIC, así como los datos farmacocinético/farmacodinámicos y los estudios en modelos animales, se estandarizan para cada género y especie, estos puntos de corte sólo se han establecido para cinco especies más comunes de *Candida* (véase Tabla 3).²³ Los puntos de corte se han disminuido de los utilizados anteriormente, por ejemplo, el punto de corte de susceptibilidad para fluconazol para *Candida albicans* era de ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$ y con la nueva interpretación el valor de susceptibilidad se ha disminuido a ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$. Para *Candida glabrata* no existen puntos de corte para susceptibilidad frente a fluconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol. Cuando no se establece un punto de corte, se establece el valor de corte epidemiológico (ECV), que se basa en un análisis de distribución de las MIC dentro de una especie. La ECV se define como el valor de MIC que excluye las cepas de tipo No salvaje, los aislamientos pueden contener una cepa mutante resistente; la ECV es útil para detectar la aparición cepas de especies de *Candida* resistentes en una institución (véase Tabla 3).²⁴

La susceptibilidad de *Candida* es por lo general predecible si se conoce la especie de la cepa aislada. En la actualidad la resistencia antimicótica en *Candida albicans* es infrecuente, algunos aislamientos individuales no necesariamente siguen este patrón. La resistencia de los triazoles en los aislados de *Candida glabrata* ha aumentado hasta el grado de que es difícil confiar en estos agentes como terapia en ausencia de pruebas de susceptibilidad, una tendencia similar ha comenzado a surgir en esta especie para las equinocandinas.^{25,26}

El valor de susceptibilidad para otras especies de *Candida* no es muy claro, ya se ha reportado resistencia entre *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* en instituciones de tercer nivel que tienen un amplio uso de agentes antimicóticos. Debido a estas tendencias las pruebas de susceptibilidad se emplean cada vez más para guiar el tratamiento de candidemia y candidosis invasiva.²⁷

TABLA 3. VALORES DE CORTE DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE *CANDIDA* SP. A DIVERSOS ANTIFÚNGICOS

Puntos de corte µg/mL *

| Especie de <i>Candida</i> | Antifúngico | S | SDD | I | R |
|---------------------------|----------------|-------|----------|----------|-------|
| <i>C. albicans</i> | Fluconazol | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| | Itraconazol | ≤0.12 | 0.25–0.5 | | ≥1 |
| | Voriconazol | ≤0.12 | | 0.25–0.5 | ≥1 |
| | Posaconazol | | | | |
| | Anidulafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Caspofungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Micafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| <i>C. glabrata</i> | Fluconazol | | 32 | | ≥64 |
| | Itraconazol | | | | |
| | Voriconazol | | | | |
| | Posaconazol | | | | |
| | Anidulafungina | ≤0.12 | | 0.25 | ≥0.5 |
| | Caspofungina | ≤0.12 | | 0.25 | ≥0.5 |
| | Micafungina | ≤0.06 | | 0.12 | ≥0.25 |
| <i>C. parapsilosis</i> | Fluconazol | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| | Itraconazol | | | | |
| | Voriconazol | ≤0.12 | | 0.25-0.5 | ≥1 |
| | Posaconazol | | | | |
| | Anidulafungina | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| | Caspofungina | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| | Micafungina | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| <i>C. tropicalis</i> | Fluconazol | ≤2 | 4 | | ≥8 |
| | Itraconazol | | | | |
| | Voriconazol | ≤0.12 | | 0.25-0.5 | ≥1 |
| | Posaconazol | | | | |
| | Anidulafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Caspofungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Micafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| <i>C. krusei</i> | Fluconazol | | | | |
| | Itraconazol | | | | |
| | Voriconazol | ≤0.5 | | 1 | ≥2 |
| | Posaconazol | | | | |
| | Anidulafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Caspofungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |
| | Micafungina | ≤0.25 | | 0.5 | ≥1 |

Cuando no se introducen valores, no hay datos suficientes para establecer puntos de corte.

Abreviaturas: **I**, intermedio; **R**, Resistente; **S**, Susceptible; **SDD**, Susceptible Dosis Dependiente.

*Puntos de corte clínicos adaptados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

Pronóstico

La candidemia se relaciona con altos índices de mortalidad, variando entre el 36 al 63% en distintos estudios. En población pediátrica se reporta una mortalidad del 7.7 al 26%, incrementando hasta entre 43 y 54% en lactantes y neonatos. La mortalidad en neonatos se ha reportado de 29 a 38%.⁷

Se ha registrado un incremento en la mortalidad en pacientes con candidemia con retrasos en el inicio de la terapia antifúngica adecuada (33.1%) y en los pacientes iniciando con tratamiento en 12 horas posterior al diagnóstico (11.1%), por lo que una terapia temprana y adecuada es esencial para prevenir complicaciones graves y mortalidad.²⁸

en la práctica clínica, se requiere de un método rápido y rentable para realizar la susceptibilidad antimicótica.¹⁹

REFERENCIAS

- 1 Pana ZD, Roilides E, Warris A, *et al.* Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(S1):S3–11
- 2 Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. 2009. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer.* 115: 4745–52
- 3 Pappas PE, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;1:48(5):503-35
- 4 Pappas PE, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 5;62(4):e1-50
- 5 Corzo-Leon DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, *et al.* Surveillance of *Candida* spp. Bloodstream Infections: Epidemiological Trends and Risk Factors of Death in Two Mexican Tertiary Care Hospitals. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97325
- 6 Alp S, Arikian-Akdagli S, Dolunay Gulmez D, *et al.* Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses* 2015;58 (8):498-505
- 7 Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines. *Mycoses* 2015; 58(1):10-21
- 8 Zaoutis, T. Review Candidemia in children. *Current Medical Research & Opinion* 2010; 26(7):1761–1768
- 9 Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, *et al.* Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1252–7
- 10 Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, *et al.* Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:40–4
- 11 Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:23–6.
- 12 Hegazi M, Abdelkader A, Zaki M *et al.* Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(5):624-634.
- 13 Araujo F, Dalla-Costa LM, Dominguez M, *et al.* Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93:165-71.
- 14 Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, *et al.* Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 May 26. doi: 10.1093/jpids/pix030. [Epub ahead of print]
- 15 Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, *et al.* Risk factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:736-9
- 16 Klatte JM, Newland JG, Jackson MA, *et al.* Incidence, Classification, and Risk Stratification for *Candida* Central Line–Associated Bloodstream Infections in Pediatric Patients at a Tertiary Care Children's Hospital, 2000–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(12):1266-1271
- 17 Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, *et al.* Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:1360-8
- 18 Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, *et al.* Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635-41.
- 19 Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. 2010. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat.* 13: 180-95
- 20 Chang HC, Chang JJ, Chan SH, Huang AH, Wu TL, Lin MC, Chang TC. 2001. Evaluation of Etest for direct antifungal susceptibility testing of yeasts in positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 39:1328-33
- 21 CLSI. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints, and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: Informational supplement (M44-S2). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 398 2007
- 22 Martín-Mazuélos E, Cantón Lacasa E, Espinel-Ingroff A. 2007 *Revista Iberoamericana de Micología* - ISBN: 978-84-611-8776-8
- 23 Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd informational supplement 2008. Wayne, PA: CLSI
- 24 Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America
- 25 Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:435–47
- 26 Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199–203
- 27 Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, *et al.* Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2518–23
- 28 Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. 2005. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 3640- 367 45