

# Incidencia y etiología de la candidiasis invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell

Incidence and etiology of invasive candidiasis in the Pediatric Intensive Care Unit of of the Pereira Rossell Hospital Center

Mónica Decia<sup>1</sup>, Héctor Telechea<sup>2</sup>, Nora Fernández<sup>3</sup>, Amanda Menchaca<sup>4</sup>

## Resumen

**Introducción:** en los últimos años ha aumentado la incidencia de candidiasis invasiva (CI) a nivel mundial. En nuestro país no se disponen de estudios epidemiológicos sobre CI. El objetivo fue determinar incidencia de CI en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

**Metodología:** estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron los niños con CI hospitalizados entre 1/1/2009-1/6/2014. A partir de los cultivos micológicos se identificaron las historias clínicas de los pacientes que desarrollaron CI. Se definió CI al aislamiento de *Candida* en algún sitio estéril. Se calcularon la densidad de incidencia y de prevalencia. Se registró motivo de ingreso y presencia de factores de riesgo para CI.

**Resultados:** se identificaron 6 casos de CI, incidencia de 1,86 c/1000 ingresos. Los aislamientos se realizaron en hemocultivos (n=3) y líquido peritoneal (n=3). Las especies de *Candida* aisladas fueron *C. albicans* (n=3), *C. parapsilosis*

(n=2) y *C. tropicalis* (n=1). Los factores de riesgo para CI presentes fueron dispositivos invasivos (n=6), antibióticos de amplio espectro (n=6), alimentación parenteral (n=5), cirugía abdominal(n=4). Todos los aislamientos fueron sensibles a los azoles. En 1 de las 6 CI se inició tratamiento empírico previo al aislamiento. Fallecieron 4 de los 6 pacientes.

**Discusión:** la incidencia fue similar a otra experiencia realizada en cuidados intensivos pediátricos. Los pacientes que desarrollaron CI presentaron asociación de factores de riesgo. Los aislamientos fueron sensibles a fluconazol. Caracterizar a estos niños permitirá iniciar en forma oportuna el tratamiento antifúngico. Se destaca la importancia de desarrollar la vigilancia continua sobre las especies de *Candida* y su patrón de sensibilidad a los antifúngicos.

**Palabras clave:** CANDIDIASIS INVASIVA  
FACTORES DE RIESGO

1. Especialista. Cuidados Intensivos Pediátricos. UCIN.CHPR

2. Prof. Adj. UCIN. Facultad de Medicina.

3. Parasitóloga. Laboratorio Parasitología y Micología. CHPR.

4. Prof. UCIN. Facultad de Medicina.

UCIN. CHPR

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Trabajo inédito.

Avalado por el Comité de Ética hospitalario.

Fecha recibido: 18 de agosto de 2016.

Fecha aprobado: 17 de febrero de 2017.

## Summary

**Introduction:** *invasive infections by Candida strains have increased around the world in the last years. There are no epidemiological studies on invasive candidiasis (IC) in Uruguay. The study aimed to find out the incidence of IC in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) at the Pereira Rossell Hospital Center (CHPR).*

**Method:** *a retrospective and descriptive study was conducted. Children hospitalized in PICU of the CHPR between 1/1/2009 and 1/6/2014 were included in the study. The medical records of patients who developed IC were identified based on mycological cultures. Invasive candidiasis was defined as the isolation of the fungus in a sterile site. Incidence and prevalence density were calculated. Cause for hospitalization and risk factors for IC were recorded.*

**Results:** *six cases of IC were identified and the incidence was of 1.86/1000 hospitalized children in PICU. Isolation of Candida was done in blood cultures (n=3) and peritoneal fluid (n=3). The species of Candida isolated were C. albicans (n=3), C. parapsilosis (n=2) and C. tropicalis (n=1). Risk factors for IC were identified in the 6 cases. Use of invasive prosthesis and a wide spectrum antibiotics were identified in the 6 cases, as well as parenteral nutrition (n=5) and abdominal surgery (n=4). All isolations of Candida were sensitive to fluconazole. Antifungal empiric treatment was started in one case prior to the isolation of Candida. Four out of six children died.*

**Discussion:** *the incidence of IC found was similar to that in another study in a PICU. Children who developed IC presented several risk factors for IC. The 6 isolations of Candida were sensitive to fluconazole. Analyzing the clinical features of these children will allow the identification of patients with high risk of IC and to timely initiate antifungal treatment. It is necessary to maintain a continuous surveillance on Candida species and their sensitivity pattern to antifungal medication.*

**Key words:** INVASIVE CANDIDIASIS  
RISK FACTORS

## Introducción

*Candida* es el principal agente de micosis infantil. La candidiasis invasiva (CI) tiene una importante relevancia por su gravedad y elevada mortalidad<sup>(1,2)</sup>. La CI incluye candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis, peritonitis, entre otras.

La candidemia es la CI diagnosticada con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos<sup>(3,4)</sup>. La incidencia de las CI ha aumentado en las últimas décadas<sup>(5,6)</sup>. En Estados Unidos de América (EE.UU.) sobre la epidemiología de la sepsis reveló que el número anual de casos de etiología fúngica aumentó 207% en el período 1979- 2000, siendo *Candida albicans* (*C. albicans*) el principal agente etiológico<sup>(7)</sup>. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY\* de EE.UU., en el período 2008-2009 reportó 1.752 casos de candidemia. El 44,5% ocurrió en unidades de cuidados intensivos. En éstas, la candidemia representó hasta el 15% de las infecciones nosocomiales y la tasa bruta de mortalidad por candidemia fue variable de 25% a 60%<sup>(2)</sup>.

También se ha observado concomitantemente un aumento en la incidencia de infecciones por *Candida* no *albicans*<sup>(8)</sup>. En un estudio multicéntrico, realizado en Brasil, se informó una tasa de candidemia de 2,49 casos cada 1.000 admisiones hospitalarias con una mortalidad del 50%<sup>(9)</sup>. Los estudios epidemiológicos en Brasil sobre CI han mostrado que *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) y *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) fueron las especies no *albicans* más frecuentemente aisladas. *Candida glabrata* (*C. glabrata*) y *Candida krusei* (*C. krusei*) fueron menos frecuentes<sup>(10)</sup>. En el resto de América latina las CI se distribuyen de la siguiente manera: *C. albicans* 50%, *C. tropicalis* 20% y *C. parapsilosis* 16%<sup>(11,12)</sup>.

La dificultad en el diagnóstico determina que la incidencia real de CI sea poco conocida. La mayoría de los estudios epidemiológicos se basan en datos sobre candidemia, que representa 10%-40% de las CI<sup>(13)</sup>. Debido a la baja sensibilidad de los hemocultivos, en la mayoría de los casos el diagnóstico es presuntivo en función de los síntomas clínicos y la presencia de factores de riesgo<sup>(14)</sup>. La mayoría de los factores de riesgo para CI, suelen estar presentes en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Dentro de los mismos se destacan, los dispositivos y prótesis invasivas, la exposición a antibióticos de amplio espectro por períodos prolongados, la cirugía abdominal y la alimentación parenteral (APT). Otros son neutropenia, quimioterapia, neoplasias, uso de glucocorticoides e inhibidores de la secreción gástrica<sup>(15,16)</sup>.

El tratamiento de las CI se ha realizado clásicamente con azoles. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado a nivel mundial un aumento en la resistencia a flu-

conazol en *C. albicans*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* y *C. dubliniensis*. Esto se atribuye al uso generalizado de fluconazol tanto en forma preventiva como terapéutica<sup>(6,14,17-20)</sup>.

En nuestro medio no se disponen de estudios epidemiológicos sobre la incidencia de CI en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de CI en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños (UCIN) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y caracterizar a los pacientes que la desarrollan.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes con CI hospitalizados en UCIN del CHPR entre 1 de enero del 2009 al 1 de junio de 2014. Esta unidad, es médico-quirúrgica, que tiene disponible 8 camas de cuidados intensivos y 12 camas de cuidados intermedios. En la misma no se asisten postoperatorios de cirugía cardíaca ni niños con enfermedad hematoológicas.

Se identificaron los cultivos micológicos que desarrollaron *Candida* en la base de datos del laboratorio de parasitología. A partir de estos se identificaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos de CI.

Se definió CI como el aislamiento de algún tipo de *Candida* en el hemocultivo o en algún otro sitio estéril, debiendo asociar la presencia de síntomas y signos compatibles con CI, tales como fiebre, shock, insuficiencia respiratoria, para ser incluido en el estudio<sup>(1,3)</sup>. El diagnóstico de neumonía por *Candida* debió realizarse por anatomía patológica debido al elevado porcentaje de contaminación del lavado broncoalveolar. A su vez para el diagnóstico de infección urinaria se consideró necesario obtener la muestra por punción suprapúbica para evitar la contaminación.

El Laboratorio de Parasitología del CHPR, procesa los cultivos micológicos en medios de agar sangre y chocolate. La presencia de *Candida* se verificó mediante el cultivo en agar glucosado de Sabouraud y en medios de cultivos cromogénicos. Se tipificó por medio de Vitek 2 y se realizó antifungigrama por este medio y el E test.

Se calcularon la densidad de incidencia y de prevalencia. La incidencia se calculó como número de casos/número días pacientes y la prevalencia como número de casos/ingresos en el período de estudio. Se registraron los datos patronímicos, motivo de ingreso, duración de estadía en la unidad previa a la infección, presencia de factores de riesgo para la adquisición de CI (cirugía abdominal, APT, uso de antibióticos las dos semanas previas a la CI, presencia de prótesis invasivas) cultivo,

tipificación de *Candida* con sensibilidad a antimicóticos y mortalidad. Esto se realizó a través del llenado de un formulario estandarizado.

La fuente de recolección de datos fueron la historia clínica y el programa software Pediasis®.

Se contó con el aval del Comité de Ética hospitalario.

## Resultados

Se identificaron seis casos de CI a partir de los aislamientos micológicos. En el período de estudio hubo 3227 ingresos (25.816 días cama) en UCIN del CHPR (1,86 casos cada 1.000 ingresos). Esto determina que la incidencia de CI fue 0,23 casos cada 1000 días paciente y la prevalencia fue de 0.18%. Los sitios de aislamiento fueron tres en el líquido peritoneal y tres en hemocultivo.

Los seiscasos de CI fueron en niñas, cuatro menores de 12 meses al momento del ingreso, con un rango entre 1 mes a 14 años. El promedio de la estadía en UCIN fue 47,5 días. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En relación a la presencia de factores de riesgo para CI, todos presentaron dispositivos invasivos (sonda endotraqueal n=6, catéter venoso central n=4, sonda vesical n=6, catéter de Tenkoff n=1). En los 6 casos se comprobó la exposición previa a antibióticos de amplio espectro. La APT estuvo presente en cinco casos y la cirugía abdominal mayor en cuatro. El uso de corticoides por un periodo mayor a 5 días en cuatro, y el de inhibidores de la secreción gástrica en seis (figura 1).

Se aislaron tres *C. albicans*, dos en hemocultivos y uno en líquido peritoneal, dos *C. parapsilosis* ambas en líquido peritoneal y un *C. tropicalis* en hemocultivo. Estas seis especies de *Candida* fueron sensibles al fluconazol, voriconazol y anfotericina B. En sólo un caso de una *C. albicans* se testeó la caspofungina y fue sensible a la misma.

El tratamiento antifúngico se inició en forma empírica en uno de las seis CI. Los tres pacientes en los que se aisló *C. albicans* recibieron tratamiento con anfotericina B. Uno de ellos recibió fluconazol en forma empírica que fue rotado a anfotericina B al confirmar la infección. En los dos casos de *C. parapsilosis*, ambos aislados de líquido peritoneal, uno recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y otro recibió caspofungina. *C. tropicalis* fue aislada de hemocultivo y recibió tratamiento con fluconazol.

Fallecieron cuatro niños de un total de seis, de los cuales dos presentaban cultivos positivos en líquido peritoneal (*C. albicans* y *C. parapsilosis*) y otros dos en hemocultivo (*C. albicans* y *C. tropicalis*). De estos, todos presentaron como factores de riesgo para CI el uso previo de antibióticos de amplio espectro, dispositivos invasivos, cirugía abdominal mayor y APT.

**Tabla 1.** Características principales pacientes.

	Edad	Diag. al ingreso	Estadía (días)	APT	Cirugía abdominal	Cultivo	Clínica	Fallece
1	1 m	Shock séptico	23	Sí	No	Hemocultivo. 5 días del ingreso	Fiebre, ↑ reactantes de fase aguda	No
2	3 m	Hiperinsulinismo congénito	97	Sí	Pancreatectomía subtotal	Hemocultivo. 95 días del ingreso	Fiebre, shock ↑ reactantes de fase aguda	Sí
3	6 m	Atresia biliar	20	Sí	Operación de Kassai	Líquido peritoneal.	Fiebre, ↑ reactantes de fase aguda	Sí
4	9 m	Síndrome urémico hemolítico	42	No	No. Diálisis peritoneal	Líquido peritoneal. 10 días del ingreso	Fiebre	No
5	13 a	Shock séptico secundario a peritonitis	50	Sí	<i>Open vacuum, toilet</i> peritoneal reiterados	Hemocultivo. 30 días del ingreso	Fiebre, insuficiencia respiratoria, ↑ reactantes de fase aguda	Sí
6	14 a	Herida de arma de fuego abdominal	53	Sí	Tres suturas intestinales. <i>Open vacuum, toilet</i> peritoneal reiterados.	Líquido peritoneal 48 días del ingreso	Fiebre, shock, ↑ reactantes de fase aguda.	Sí

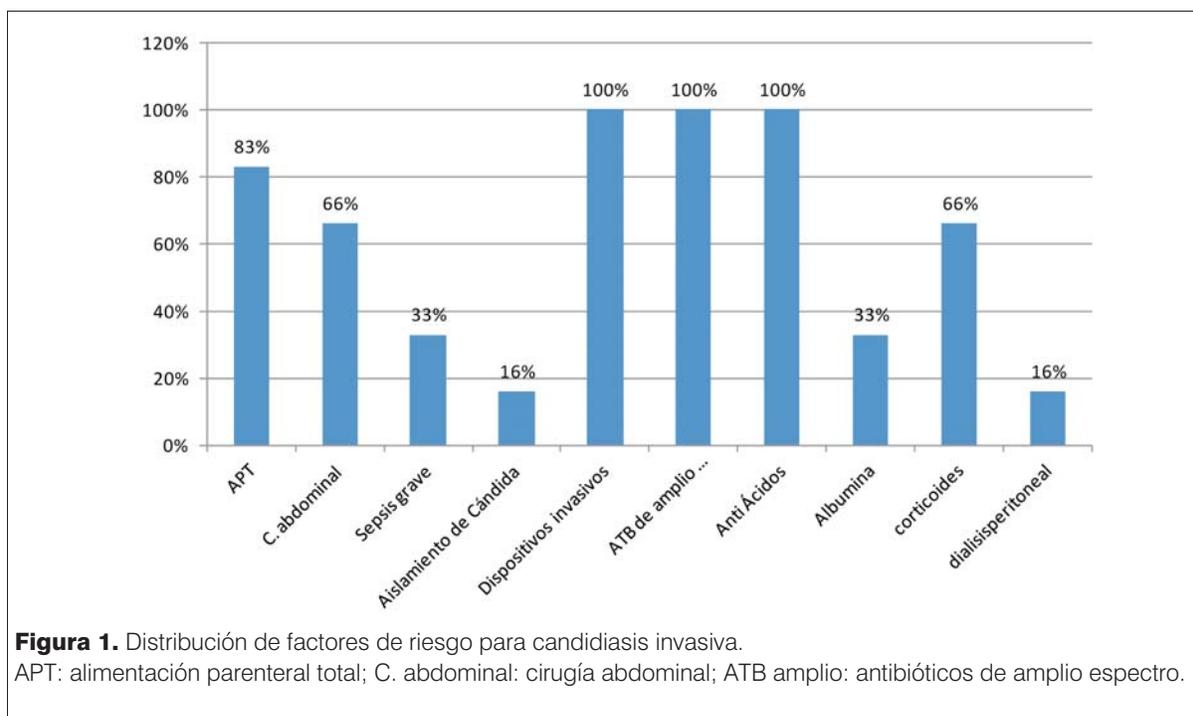
## Discusión

El presente estudio representa la primera experiencia en Uruguay sobre las CI en una unidad de cuidados intensivo pediátrico. En el mismo se calculó la incidencia exclusivamente en UCIN, siendo escasos los datos sobre la incidencia de CI en unidades de cuidados intensivos tanto regionales como internacionales. Zaoutis y colaboradores identificaron 101 casos de candidemia en el período 1997-2004, incidencia de candidemia de 3,5 casos cada 1.000 admisiones a la unidad de cuidados intensivos y cardiológicos pediátricos<sup>(21)</sup>. Al haber incluido los cuidados intensivos cardiológicos determinan que las poblaciones no sean comparables con la de nuestro estudio debido a que el postoperatorio de cirugía cardíaca es una situación de riesgo para CI<sup>(22)</sup>. Jordan y colaboradores determinaron la incidencia de CI en España en un total de 24 unidades de cuidados intensivos pediátricos, en el período enero 2008 a diciembre 2009. La incidencia hallada fue 4,22 casos cada 100 ingresos<sup>(23)</sup>. En este último trabajo llama la atención la elevada incidencia de CI reportada al compararla con la experiencia de Zaoutis y la nuestra. Es probable que esta importante diferencia sea secundaria al uso de definiciones distintas de CI. La incidencia encontrada es significativamente más baja que la reportada en la literatura, lo

cual puede deberse a subdiagnóstico de la CI. Una de las limitantes del estudio fue que no se participan del mismo aquellos pacientes que tuvieron CI, pero no fueron detectados debido a la baja sensibilidad del hemocultivo para el diagnóstico de la misma. Esto a su vez probablemente contribuya a la baja incidencia hallada.

El reconocimiento de los factores de riesgo y un alto índice de sospecha son esenciales para identificar los niños con riesgo elevado de CI e iniciar el tratamiento antifúngico empírico. El inicio temprano mejora la evolución, ya que la mortalidad aumenta a medida que el mismo se retrasa<sup>(24)</sup>. Se ha estimado que hasta 70% de los casos de candidemia no reciben terapia antifúngica en las 24 h luego de tomadas las muestras para cultivos<sup>(24-26)</sup>. En nuestra experiencia se detectó un problema relacionado con el inicio del tratamiento, ya que en uno de los seis casos se inició previo al aislamiento de *Candida*. Este hecho, puede deberse a no considerar a *Candida* como un posible agente de infección intrahospitalaria en este grupo de pacientes. También se observaron diferencias en la selección de los antifúngicos para el tratamiento de la CI, a pesar de que los aislamientos de *Candida* fueron universalmente sensibles a fluconazol.

Los niños con CI presentaron múltiples factores de riesgo. El promedio de estadía fue de 47,5 días en tanto el



promedio global de UCIN en ese mismo período fue 8,1 días ( $p < 0,05$ ). Los 6 niños requirieron la colocación de dispositivos invasivos. Dada la importancia de estos para el desarrollo de CI, es necesario fomentar su retiro temprano. El uso de antibióticos de amplio espectro, en especial con acción anaeróbica a nivel del tubo digestivo, es otro factor de riesgo mayor y estuvo presente en los 6. Surge la necesidad racionalizar el uso de los mismos para prevenir las complicaciones de su uso prolongado.

La mortalidad fue de 4/6 (66,6%), la cual es mayor a la comunicada en series internacionales que varía entre 35 al 66%<sup>(27,28)</sup>. Pero debido al escaso número de casos de CI, no pueden obtenerse conclusiones definitivas sobre la mortalidad de la CI en UCIN. Esta diferencia probablemente sea multifactorial, tanto por complejidad de los pacientes, retraso en inicio de tratamiento antifúngico, entre otras posibles explicaciones.

De acuerdo a los resultados obtenidos, es esencial el índice de sospecha de la CI, en niños con factores de riesgo. Una de las interrogantes planteadas es si existe beneficio del uso profiláctico de antifúngicos en este grupo de niños. Hasta el momento no se disponen de estudios aleatorizados que aborden la profilaxis antifúngica en niños no neutropénicos. En adultos se recomienda la profilaxis con fluconazol en pacientes con cirugía abdominal mayor y perforaciones digestivas recurrentes y/o con fistulas digestivas<sup>(29)</sup>. En niños se ha estudiado la profilaxis con fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer observándose una disminución en el riesgo de CI, sin diferencia en la mortalidad<sup>(30)</sup>.

Para lograr identificar a los pacientes con riesgo de CI e iniciar oportunamente el tratamiento antifúngico se ha desarrollado el score de *Candida*. El mismo incluye cuatro factores de riesgo (cirugía al ingreso a la unidad, APT, sepsis grave y colonización multifocal por *Candida*). El puntaje del score tiene un elevado valor predictivo negativo (VPN) para CI<sup>(1)</sup>, pero no ha sido validado en niños hasta el momento. El bajo rendimiento de los hemocultivos ha llevado a que se desarrollen técnicas para la detección temprana de la CI. La detección de manano y antimanano por enzimoimmunoanálisis (ELISA) presenta un elevado VPN (95%)<sup>(5,8)</sup>. El  $\beta$ - ,3-D-glucano también presenta un comportamiento similar, con una especificidad de 92% y un VPN de 73%. Su uso en niños con múltiples factores de riesgo podría constituir una herramienta útil para decidir el inicio del tratamiento antifúngico y a su vez para descartar aquellos que fueron iniciados en forma empírica.

## Conclusiones

La incidencia de CI hallada fue baja, lo cual puede ser debido a subdiagnóstico. Los pacientes con CI presentaron factores de riesgo mayores para el desarrollo de la misma. Caracterizar este grupo de niños permite al clínico identificar esta población de riesgo.

## Referencias bibliográficas

1. Figueras C, Díaz C, García JJ, Navarro M, Ruiz J, Ros-sich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de

- Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(5):337.e1-337
2. **De la Torre V, Martínez M, Reséndiz J.** Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. *Med Int Méx* 2014; 30(2):121-32.
  3. **Pappas P.** Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3):485-506.
  4. **Glick M, Siegel MA.** Viral and fungal infections of the oral cavity in immunocompetent patients. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(4):817-31.
  5. **Córdoba S, Vivot W, Bosco ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al; Red Nacional De Laboratorios De Micología.** Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2011; 43(3):176-85.
  6. **Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M.** Candidiasis en el paciente crítico adulto. *Rev Chil Infect* 2011; 28(1):41-9.
  7. **Pfaller MA, Diekema D.** Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1):133-63.
  8. **Zhang X, Yu S, Yu J, Gong Y, Feng W, Sun F.** Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65(6):510-5.
  9. **Colombo A, Nucci M, Park B, Nouér S, Arthington B, da Matta D, et al; Brazilian Network Candidemia Study.** Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8):2816-23.
  10. **Nucci M, Queiroz F, Tobón A, Restrepo A, Colombo A.** Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5):561-70.
  11. **Nucci M, Queiroz F, Alvarado T, Tiraboschi I, Cortes J, Zurita J, et al; Latin American Invasive Mycosis Network.** Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* 2013; 8(3):e59373.
  12. **del Palacio A, Villar J, Alhambra A.** Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(1):2-7.
  13. **Ajenjo MC, Aquevedo A, Guzmán A, Poggi H, Calvo M, Castillo C, et al.** Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev Chil Infectol* 2011; 28(2):118-22.
  14. **Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T.** Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care* 2012; 2(1):6.
  15. **Cantón E, Viudes Á, Pemán J.** Infección sistémica nosocomial por *Levaduras*. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18(2):51-5.
  16. **Borg-von M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U.** Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2):424-8.
  17. **Bruder A, Camargo C, Sugizaki MF, Sadatsune T, Montelli A, Mondelli A, et al.** Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. *BMC Res Notes* 2010; 3:1.
  18. **Hajjeh R, Sofair A, Harrison L, Lyon G, Arthington B, Mirza S, et al.** Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42(4):1519-27.
  19. **Rodero L, Cuenca M, Córdoba S, Cahn P, Davel G, Kaufman S, et al.** Transient fungemia caused by an amphotericin B-resistant isolate of *Candida haemulonii*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2266-9.
  20. **Zaoutis T, Prasad P, Russell A, Coffin S, Bell LM, Walsh T, et al.** Risk Factors and Predictors of Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Implication for Prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5):e38-e45.
  21. **Santolaya ME, de Queiroz F, Alvarado T, Lopes A, Zurita J, Tiraboschi I, et al.** Recomendaciones para el manejo de la candidemia en niños en América Latina. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30(3 Suppl 1):171-8.
  22. **Jordan I, Balaguer M, López J, Belda S, Shuffelman C, Garcia MA, et al; ERICAP Study Group.** Per-species risk factors and predictors of invasive *Candida* infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(8):e187-93.
  23. **Garey K, Rege M, Pai MP, Mingo D, Suda K, Turpin R, et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43(1):25-31.
  24. **Morrell M, Fraser V, Kollef MH.** 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* 2005; 49(9):3640-5.
  25. **Lepak A, Andes D.** Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2011; 27(1):123-47.
  26. **Horn D, Neofytos D, Anaissie E, Fishman JA, Steinbach W, Olyaei A, et al.** Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12):1695-703.
  27. **Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis B, Sofair A, Huie S, Wilcox S, et al.** Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(6):540-7.
  28. **Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al.** Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27(6):1066-72.
  29. **Austin N, Darlow B, McGuire W.** Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3):CD003478.
  30. **Pontón J.** Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la Candidiasis Invasora. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(1):8-14.

**Correspondencia:** Dra. Mónica Decia.  
Correo electrónico: monicadecia@gmail.com