

Candidemia

Dr. Oscar Vázquez Tsuji,^{1,2} Dra. Teresita Campos Rivera²

RESUMEN

En el presente trabajo se revisan las implicaciones clínicas de las definiciones operacionales: candidemia, fungemia, candidemia transitoria, candidiasis aguda diseminada y candidiasis crónica diseminada. Asimismo dentro de este contexto se revisa el abordaje diagnóstico clínico, de laboratorio y gabinete, así como la conducta terapéutica para la candidiasis aguda diseminada y la crónica diseminada.

Palabras clave: Candidemia, fungemia, candidemia transitoria, candidiasis aguda diseminada, candidiasis crónica diseminada.

ABSTRACT

This paper reviews the clinical features and operational definitions of candidemia, fungemia, transitory candidemia, acute disseminated candidemia and chronic disseminated candidiasis. The clinical, laboratory and image diagnosis and management of acute and chronic disseminated candidiasis are discussed.

Key words: Candidemia, fungemia, transitory candidemia, acute disseminated candidiasis, chronic disseminated candidiasis.

La candidiasis es una infección primaria o secundaria ocasionada por hongos del género *Candida*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variadas. La enfermedad puede localizarse en boca, faringe, esófago, piel, piel cabelluda, vagina, dedos de las manos, uñas, bronquios, pulmones, riñones, vejiga, tubo gastrointestinal o bien cursar con formas generalizadas como en el caso de septicemias.^{1,2}

Los procesos patológicos producidos por la enfermedad son diversos y varían desde inflamación leve hasta respuestas de tipo granulomatoso crónico.

Debido a que *Candida* es una especie endógena, la enfermedad representa una infección oportunista.

El agente etiológico involucrado en la mayoría de los cuadros clínicos de candidiasis es *Candida albicans*, por lo que se considera a esta especie como politrópica, debido a su distribución topográfica; sin embargo, en algunas formas clínicas se han aislado otras especies con menor tropismo topográfico: la *Candida parapsilopsis* en paroniquias, endocarditis y otitis externa; *Candida tropicalis* y *Candida stellatoidea* en vaginitis, enfermedad intestinal, infecciones broncopulmonares, sistémicas, onicomycosis, del sistema nervioso central y osteoarticular; *Candida krusei* en algunos casos de endocarditis, infección de mucosas y vaginitis, *Candida zeylanoides* en onicomycosis; *Candida pseudotropicalis* en uretritis y vaginitis; *C. guilliermondii* en endocarditis, enfermedad osteoarticular y vaginitis. Otras especies de *Candida* en infecciones en el humano incluyen a *C. famata*, *C. viswanathii*, *C. lusitaniae*, *C. clausennii*, *C. intermedia*, *C. lambica*, *C. macedoniensis*, *C. robusta*, *C. norvegensis*, *C. zeylanoides*, *C. catenula*, *C. ravautii*, *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. sake*, *C. pulcherrima*, *C. ciferrii* y *C. chiropterorum*. Asimismo otros cuadros de candidiasis sistémicos y localizados también son provocados por otros organismos levaduroides. Estos incluyen a *Torulopsis glabrata*, *T. holmii*, *T. haemulonii*, *T. candida*, *Rhodotorula glutinis* y *R. rubra* entre otras.³⁻⁸

^{1,2} Docente e Investigador Adscrito a la Dirección de Posgrado e Investigación. Laboratorio de Biología Molecular y Microscopía Electrónica. Campus II, Benjamín Franklin. Universidad La Salle. Instituto Nacional de Pediatría

² Departamento de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Oscar Vázquez Tsuji. Laboratorio de Microscopía Electrónica y Biología Molecular. Campus II. Benjamín Franklin No 47. Col. Condesa. Cp. 06140. México. D.F. E.mail. ovztsuji@yahoo.com.mx

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005

CANDIDEMIA

Se la define como el aislamiento de *Candida spp.*, de uno o más cultivos de sangre periférica o central.⁹

La comprensión correcta del término candidemia es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico correctos, ya que la candidemia, no representa en sí una entidad específica; es el marcador principal de tres distintas formas de presentación, que deben ser diferenciadas mediante la clínica:¹⁰ a) candidiasis diseminada aguda; b) candidiasis diseminada crónica; c) candidemia transitoria

CANDIDIASIS DISEMINADA

La candidiasis diseminada en los tejidos puede ser aguda diseminada o crónica diseminada. Estas formas ocupan los extremos de un síndrome que se manifiesta sobre todo en pacientes neutropénicos.

Candidiasis diseminada aguda. Ocurre de manera típica en niños granulocitopénicos. Se manifiesta por la presencia de candidemia, fiebre o hipotermia, inestabilidad hemodinámica y trombocitopenia. Puede haber lesiones viscerales y ocasionalmente cutáneas. Esta forma clínica, tiene elevada mortalidad a pesar de la terapia antimicótica.¹¹

La presencia de *Candida* en un hemocultivo, debe ser considerada en prácticamente todos los pacientes con neutropenia como evidencia de candidiasis invasiva.^{11,12}

La candidemia no tratada en pacientes sin granulocitopenia, que no recibe tratamiento puede causar complicaciones en el 10 al 20% de los casos, tales como: endoftalmitis, meningitis, osteomielitis, artritis, pericarditis, endocarditis, candidiasis renal, flebitis supurada y abscesos. En 1 a 10% de los casos puede causar afectaciones cutáneas.¹³

La candidiasis diseminada en neonatos y en pacientes granulocitopénicos a menudo se refleja como candidemia, con elevada mortalidad de más del 80% si se retrasa el tratamiento.¹⁴

Diagnóstico. Requiere el aislamiento del hongo en hemocultivos o en biopsia de tejidos.

Hemocultivo. Se han realizado muchos estudios para comparar las diferentes técnicas de hemocultivo para la detección de *Candida*. Algunos resultados indi-

can que las técnicas de lisis-centrifugación y las de lisis-filtración son más sensibles que otras. Las técnicas de lisis-centrifugación tienen el mismo valor diagnóstico.¹⁵

Los cultivos en medio bifásico son ligeramente más sensibles que los medios en caldo para recuperar levaduras en sangre. La recuperación de levaduras al parecer se puede obtener un día antes por la técnica de lisis-centrifugación que por el cultivo en caldo. La demora en la detección de *Candida* en medios bifásicos es debida a la complejidad del método.

Los métodos de lisis-centrifugación tienen la ventaja de que permiten estimar el número de unidades formadoras de colonias de un organismo por mililitro de sangre.

La positividad de un hemocultivo depende de varios factores, como el número de levaduras por mililitro en sangre durante la fungemia; la viabilidad de las levaduras en pacientes que ya han iniciado terapia antimicótica; una fungemia persistente; la frecuencia con que se cultivan las muestras; el número de muestras cultivadas y la forma clínica de la candidiasis.¹⁶

En nuestra experiencia hemos tenido muy buenos resultados con el hemocultivo por el método BacT/Alert®. Este método utiliza un sensor colorimétrico y de luz reflejada para detectar la presencia y producción de CO₂ disuelto en el medio de cultivo. Si la muestra examinada contiene microorganismos, se produce CO₂ procedente del metabolismo de los sustratos del medio de cultivo. La detección de *Candida*, por este método, se realiza cuando hay < 10 unidades formadoras de colonias por mL entre 19.7 a 32.5 horas. Cuando hay < de 100 unidades formadoras de colonias por mL, la detección se realiza en el hemocultivo en un promedio de 17.7 a 28.2 horas después de inoculada la muestra. Una ventaja de este método, es que la lectura de los hemocultivos se realiza de manera automatizada cada 20 a 30 minutos. Al parecer, este método es más sensible que las pruebas de lisis-centrifugación.^{15,17}

De manera alterna y para incrementar el aislamiento de *Candida* y otros hongos levaduriformes o filamentosos en cultivo, hemos tenido buenos resultados al sembrar de manera simultánea al hemocultivo, BacT/Alert®. Las muestras de sangre cultivadas en Sabouraud inclinado se deben realizar en serie de tres muestras, ya que una sola muestra tiene baja sensibili-

dad diagnóstica; esto se debe probablemente a la presencia de candidemia transitoria en el transcurso de la infección.¹⁸⁻²⁰

Detección de antígeno en suero mediante anticuerpos monoclonales. La detección de una infección sistémica por *Candida* mediante este método, requiere concentraciones de antígeno manan (antígeno de *Candida*) circulante por lo menos de 2.5 nanogramos (umbral de la prueba) por mililitro en suero. Las cifras más bajas de antigenemia no son detectadas por el umbral de la prueba. Lo anterior significa que esta prueba, a pesar de tener alta especificidad, tiene baja sensibilidad. La sensibilidad de la prueba, obedece a varios factores tales como niveles bajos de antigenemia en el caso de infecciones en fase temprana y presencia de especies de *Candida* que no sean detectables por el anticuerpo monoclonal. En estos casos hemos observado sintomatología de infección sistémica, cuya prueba de antígeno es negativa, se vuelve positiva unas horas después de la primera. Por lo anterior es recomendable repetir el examen cuando la sospecha diagnóstica sea fuerte, haciendo énfasis en que esta prueba siempre debe complementarse con hemocultivos en serie para hongos.

Debido a que la prueba de detección de antígeno manan mediante anticuerpos monoclonales no detecta todas las especies de *Candida*, es necesario realizar de manera simultánea hemocultivos en serie para hongos con el fin de no pasar por alto especies como *Candida lusitanae*, *C. lipolytica*, *C. famata* y otras.²¹

La prueba de detección de antígeno galactomanan para *Candida* puede ser positiva en casos de candidemia transitoria, candidiasis diseminada aguda, candidiasis diseminada crónica y candidiasis profunda (meningitis, osteomielitis, endocarditis, endoftalmitis, candidiasis pulmonar, peritonitis, candidiasis laríngea y epiglotitis). Esto requiere diferenciar clínicamente cuál es la condición que está afectando al paciente, ya que la selección, la dosis del antimicótico y la duración del tratamiento en cada caso son distintos.

La prueba de detección de antígeno y los hemocultivos pueden ser positivos en pacientes sin infección sistémica por *Candida*, pero que cursan con fiebre que se debe a la presencia de un catéter colonizado por *Candida*. Si se sospecha lo anterior y si es posible,

se recomienda retirar el catéter, mantener en observación al paciente y repetir los estudios de laboratorio 24 y 48 horas después. Si se detecta antígeno positivo en sangre central o periférica y existe un catéter, se deberá tomar una muestra pareada para detección de antígeno (central y periférica) y un hemocultivo pareado (central y periférico) para determinar si se trata de colonización del catéter.^{15,22,23}

Tratamiento. En caso de hemocultivos positivos para especies de *Candida* debe tipificarse la especie, ya que puede tratarse de especies resistentes a la mayoría de los antimicóticos convencionales tales como *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Torulopsis glabrata*, *Candida lipolytica* y *Trichosporon beigelli*. También puede tratarse de cepas resistentes a fluconazol como *Candida krusei* o *Torulopsis glabrata* que inicialmente pueden ser sensibles a fluconazol pero rápidamente se tornan resistentes durante el tratamiento. Otra posibilidad es que se trate de especies refractarias a las dosis habituales de anfotericina B. Sin embargo, los pacientes no neutropénicos con candidiasis no complicada, causada por *C. albicans*, que se encuentren en buen estado general, pueden responder bien a la anfotericina B, a dosis de 0.5 mg/kg/día IV durante dos semanas, al mismo tiempo que se retira el catéter intravascular.²⁴ Cuando la candidemia es producida por *C. tropicalis* o *C. parapsilosis* se requieren dosis más elevadas de anfotericina B, y por tiempo más prolongado; (0.75 a 1.0 mg/kg/día) en cursos de tres a cuatro semanas.²⁵

Los organismos causantes de candidemia, en más de la mitad de los casos son especies no-*albicans*; debido a esto, los pacientes con candidemia y fiebre, pueden ser tratados de manera temprana y consistente con: a) anfotericina B, a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día IV; b) retiro del catéter intravascular dentro de los dos primeros días de iniciación del antimicótico. Esta estrategia logra 95% de supervivencia sin secuelas infecciosas postoperatorias.

Como tratamiento alternativo en pacientes con candidemia no complicada, no neutropénicos, se puede emplear el fluconazol por vía oral o IV, con los siguientes esquemas de administración:²⁶⁻²⁸

a) Pacientes prematuros de ≤ 29 semanas de gestación, con 0 a 14 días de vida, fluconazol 5 a 6 mg/kg/dosis, cada 72 horas, durante 28 días.

b) Pacientes prematuros de ≤ 29 semanas de gestación, con más de 14 días de vida; fluconazol 5 a 6 mg/kg/dosis, cada 48 horas, durante 28 días.

c) Pacientes con 30 a 36 semanas de gestación, de 0 a 14 días de edad; fluconazol 3 a 6 mg/kg/dosis, cada 48 horas, durante 28 días.

d) Neonatos de 0 a 14 días de edad, fluconazol 6 a 12 mg/kg/día, cada 24 a 72 horas, durante un mínimo de 28 días.

e) Lactantes y preescolares, fluconazol 10 mg/kg/día, cada 24 horas, durante un mínimo de 28 días.

e) En pacientes inmunocomprometidos, si se elige un tratamiento con fluconazol, se recomiendan dosis de 12 mg/kg/día, una vez al día (equivalente a la dosis del adulto de 400 mg/día).

f) En pacientes trasplantados de médula ósea se puede usar fluconazol profiláctico a dosis de 10 a 12 mg/kg/día, sin exceder 600 mg diarios.

En pacientes con depuración de creatinina de 21 a 50 mL/min, se debe reducir al 50% la dosis recomendada de fluconazol; si la depuración de creatinina es menor de 21 mL/min, se deberá reducir en un 75% la dosis; administrar el 25% de la dosis recomendada.²⁹⁻³¹

Candidiasis crónica diseminada (Hepatoesplénica)

La candidiasis crónica diseminada, también conocida como candidiasis hepatoesplénica, es un proceso indolente de candidiasis diseminada, a menudo sin presencia de fungemia en un paciente hemodinámicamente estable. Tiene sobrevida elevada, si se da tratamiento antimicótico de manera temprana.

Los casos de candidiasis hepatoesplénica en niños descritos en la literatura son escasos; la mayoría son de pacientes adultos. Es una entidad de difícil diagnóstico, sobre todo cuando no se tiene experiencia con las diferentes formas clínicas de candidiasis diseminada.³²⁻³⁴

Cuadro clínico. La fiebre es invariable (100%); el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho ocurre en el 65% de los casos y se acompaña de síntomas gastrointestinales en el 34% de los pacientes.³⁵

Thaler halló que 58 pacientes (85%) tuvieron fiebre y 39 de éstos (57%) dolor abdominal.³⁶

La diseminación a las vísceras es hematogena a través de la circulación porta en pacientes neutropénicos. La fiebre puede ser la única manifestación; pero un

hemocultivo positivo para *Candida* sugiere que hay una infección invasiva en ellos.

El diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica no puede realizarse hasta que la cuenta de neutrófilos retorna a lo normal. Este factor sugiere que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es determinante tanto en las características de la lesión como en la candidiasis hepatoesplénica.³⁶

Diagnóstico. El diagnóstico y el tratamiento temprano de esta complicación influyen en relación directa con la sobrevida. El diagnóstico requiere un cultivo positivo para levaduras o una determinación positiva de antígeno manan de *Candida* en suero y estudios de imagen compatibles con candidiasis hepatoesplénica o la demostración de levaduras o pseudohifas en la biopsia hepática.³⁵ Por lo tanto, el diagnóstico se sustenta en parámetros clínicos, inmunológicos, microbiológicos e imagenológicos.

Los datos ultrasonográficos más importantes son: a) Presencia de anillos dentro de anillos; patrón que se observa en etapas tempranas de la enfermedad. b) Imagen en ojo de buey; estas lesiones miden de 1 a 4 mm de diámetro. c) Lesiones uniformemente hipoecóicas. d) Presencia de pequeños focos ecogénicos con grados variables de sombra posterior de 2 a 5 mm de diámetro que se observan en la forma tardía de la enfermedad. Una presentación adicional que sólo se capta mediante la tomografía, consiste en una atenuación de la densidad radiológica en áreas periportales, visibles a lo largo de los vasos portales en secciones contiguas; la correlación patológica es de fibrosis lineal focal.³⁷

En los últimos años la resonancia magnética (RM) ha cobrado importancia como elemento de apoyo diagnóstico; ha demostrado ser superior a la tomografía axial computada para demostrar lesiones, especialmente para decidir la suspensión del tratamiento. Con este estudio se han encontrado tres tipos de imagen: a) Presentación aguda: lesiones de menos de 1 cm de diámetro, hipointensas sin reforzamiento en T1 y marcadamente hiperintensas en T2. b) Presentación subaguda: lesiones de menos de 1 cm, moderadamente hipointensas sin reforzamiento en T1, moderadamente hipointensas en T2 y con reforzamiento con Gadolinio. Aparece además un anillo oscuro alrededor de las lesiones en todas las secuencias. c) Presentación crónica; lesiones irregulares poligonales

de 1 a 3 cm mínimamente hipointensas, en T1 isointensas, hiperintensas en T2, hipointensas con Gadolinio.³⁷

La evolución clínico radiológica puede observarse en la RM entre dos semanas y tres meses en las formas agudas o subagudas y en las crónicas, de más de tres meses. Con la TAC se ha observado que a los diez meses de iniciado el tratamiento, se ven granulomas hepáticos calcificados.³⁵⁻³⁷

Tratamiento. Puede realizarse con anfotericina B, anfotericina coloidal, anfotericina liposomal o con fluconazol. Debido a la gravedad del cuadro y a la aparición de cepas resistentes al fluconazol, se prefiere emplear alguno de los tipos de anfotericina. La anfotericina B se emplea a dosis de 1 mg/kg/día IV; la anfotericina coloidal, a la dosis de 4 a 6 mg/kg/día IV; la anfotericina liposomal aún no se encuentra disponible en nuestro medio.³⁸

Todavía no existen criterios universales sobre la duración del tratamiento antifúngico; sin embargo, en estudios retrospectivos se ha observado que la duración promedio ha sido de 112 días, con límites que van de 42 a 175 días.³⁵

El criterio de curación importante en la candidiasis hepatoesplénica de acuerdo con algunos autores, se basa en el estudio radiológico: se considera como respuesta positiva completa, la desaparición de todos los signos y síntomas de infección, con erradicación de todas las lesiones, basado en el examen físico y los datos radiológicos sin que aparezcan nuevas lesiones.

La respuesta parcial es la desaparición de todos los signos y síntomas de infección y la normalización de las pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonográficos; pero con persistencia de las lesiones identificadas por ultrasonido, tomografía computada o resonancia magnética.

Se considera que el tratamiento ha fallado si subsisten o progresan los criterios clínicos, bioquímicos o radiológicos de infección, si aparecen nuevas lesiones, fiebre persistente o si se deterioran las condiciones clínicas del paciente.^{39,40}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rippon J. Tratado de Micología Médica. 3ª ed. Interamericana McGraw-Hill. México 1993;pp:668-703.
2. Wright WL, Wenzel RP. Nosocomial candida. Infectious

- diseases. Clin North Am Nosocomial Infections. WB Saunders Co. Philadelphia 1997;11:211-25.
3. Walsh TJ, González C, Lyman AC, et al. Invasive fungal infections in children: In: Advances in Pediatric Infectious Diseases. Mosby-Year Book Inc. 1996;p204.
4. Bailey JE. Neonatal candidiasis. The current challenge. Clin Perinatol 1991;18:263-80.
5. Jones MJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clin Microbiol Rev 1990;3:32-45.
6. Hughes WT. Candidiasis. In: Fegin RD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. WB Saunders Co. 1997;pp1814-22.
7. Montes LF, Wilborn WH. Fungus host relationship in candidiasis. A brief review. Arch Dermatol 1985;121:119-24.
8. Meunier F, Aoun M, Bitar N. Fungal infections in immunocompromised hosts. CID 1992;14(Sup1):120-5.
9. Thomas JW, John HR. Infectious Disease. Clinics of North America. Fungal Infections, Part I: Recent Advances in Diagnosis, Treatment, and Prevention of Opportunistic Mycoses. Volume 16. Number 4. December 2002.
10. Vázquez Tsuji O, Campos Rivera T, Martínez Barbabosa I, de Colsa Ranero A, Mata Rivera N, Ruiz García M, García Camacho G, Álvarez Chacón A, Wong Chio M, Lemus H. Micosis Profundas y Oportunistas. En: Infectología Clínica Pediátrica. Ed. McGraw-Hill Interamericana 2003;pp981-1025.
11. Sobel DJ. Candiduria. En: Scholssberg D. Current Therapy of Infectious Diseases. Mosby USA. 1996;p194.
12. Kontoyannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis: a manifestation of chronic disseminated candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2000;14:721-39.
13. Edwards Jr JE, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS. Severe candidal infections: clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. Ann Intern Med 1978; 89:91-106.
14. Karp JE, Merz WG, Dick JD. Infection in the neutropenic patient. In: Current Therapy of Infectious Disease. David Scholssberg. Mosby Co. USA 1996;pp268-73.
15. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. J Clin Microbiol 1983;18:300-4.
16. Geha DJ, Roberts GD. Laboratory detection of fungemia. Clin Lab Med 1994;14:83-97.
17. Lyon R, Wood G. Comparison of BacT/Alert and isolator blood culture systems for recovery of fungi. Am J Clin Pathol 1995;103:660-2.
18. Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child. 1985;60:365-9.
19. Baley JE, Kliegman RJ, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very-low-birth-weight infants. Clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984;73:144-52.
20. Sánchez LM, Pfaller AM, Cabezu I, Bale M, Buschelman B. Diagnosis of disseminated candidiasis in hospitalized patients using the Cand-Tec latex agglutination assay. Mycopathologia 1992;118:153-62.
21. Iwasaki H, Misaki H, Nakamura T, Ueda T. Surveillance of the serum *Candida* antigen titer for initiation of antifungal therapy after post-remission chemotherapy in patients with acute leukemia. Int J Hematol 2000;71:266-72.

22. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H, Shimada K, Kawai T. Plasma (1-3)-b-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycoses and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345:17-20
23. O'Shaughnessy EM, Shea IM, Witebsky FG. Laboratory Diagnosis of Invasive Mycoses. *Infect Dis Clin N Am*. 2003;17:135-58.
24. Vázquez Tsuji O, Campos Rivera T, Coria Lorenzo JJ, Rondán Zárate A. Terapéutica Recomendada en Patógenos Micóticos. En: *Terapia Antiinfecciosa en Pediatría*. Coria Lorenzo JJ, Gómez Barreto D. Intersistemas Editores. 1ª Ed. México 2004;pp139-63.
25. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennet J, Kullberg BJ. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:821-835.
26. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
27. Vázquez Tsuji O, Campos Rivera T. Antimicóticos. En: González Saldaña N, Saltigeral Simental P. *Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos e Inmunomoduladores*. Ed. Mc Graw Hill. Sexta Edición. México. 2004;pp283-302.
28. Taketomo KC, Hoding HJ, Kraus MD. *Pediatric Dosage Handbook*. Lexicomp. USA. 2001;pp430-2.
29. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Centry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CI, Bodey GP. Management of invasive candidal infections: result of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.
30. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van Der Horst CHM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
31. Kasten LB, Goldman PM, Gray DL, Aberg AJ. *Candida species in Isada MC. Infectious Diseases Handbook*. 4th Ed. LEXI-COMP. INC. Hudson Ohio. USA. 200;pp106-8.
32. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis: a manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:721-39.
33. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis—a contraindication to marrow transplantation. *Blood* 1994;84:2811-14.
34. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: Successful treatment with fluconazole. *Am J Med* 1991;91:137-41.
35. Vázquez TO, Cárdenas CR, Gómez SL, Cardoso HG, Campos RT, Martínez BI, García CG. Candidiasis hepato-espleno-renal en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. *Rev Mex Patol Clín* 2000;47:228-34.
36. Anaissie E, Bodey G, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G, Potts D, Shelton M, Sugar A. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991;91:142-50.
37. Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, Jacky E, Gmür J. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. *Blood* 1997;90:3858-64.
38. Roilides E, Sein T, Schaufele R, Chanock S, Walsh T. Increased serum concentrations of interleukin 10 in patients with hepatoesplenic candidiasis. *J Infect Dis* 1998;178:589-92.
39. Semelka R, Kelekis N, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher S. Hepatosplenic fungal disease: Diagnostic accuracy and spectrum of appearance on MR imaging. *ARJ* 1997;169:1311-6.
40. Walsh T, Whitcomb P, Revankar S, Pizzo P. Successful treatment of hepatoesplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76:2337-62.