

# Sepsis, bacteriemia y fungemia en pediatría. Conceptos actuales

## Sepsis, Bacteremia and Fungemia in Pediatrics. Current Concepts

Huníades Urbina-Medina<sup>1</sup>, Yolanda América Lupi Acevedo<sup>2</sup>

### RESUMEN

*La sepsis es la respuesta desregulada del organismo ante una infección, es una enfermedad compleja y controvertida en cuanto a su clasificación, epidemiología, presentación, diagnóstico y tratamiento. Varios estudios epidemiológicos recientes demuestran que su incidencia aumenta y genera un importante consumo de recursos. La sepsis es una causa frecuente de ingreso en las unidades de terapia intensiva pediátrica que se estima que hasta el 8 % de los ingresos pueden ser debidos a esta causa y que tiene una mortalidad de hasta el 25 %.*

*La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo y fungemia la presencia de hongos en la sangre, y su diagnóstico clínico y bacteriológico es importante en niños, especialmente*

*en neonatos y menores de 36 meses de edad, estos procesos se asocian a mortalidad elevada, del 10 %-30 % según paciente, origen y manejo inicial. Las fungemias son las micosis invasivas más frecuentes, presentan una alta morbilidad y mortalidad, y se han incrementado debido al aumento de pacientes inmunocomprometidos, sobre todo de los casos oncológicos. 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 morbimortalidad.*

**Palabras clave:** Sepsis, bacteriemia, fungemia, shock séptico.

### SUMMARY

*Sepsis is the body's deregulated response to an infection, it is a complex and controversial disease in terms of its classification, epidemiology, presentation, diagnosis, and treatment. Several recent epidemiological studies show that its incidence is increasing and generates a significant consumption of resources. Sepsis is a frequent cause of admission to pediatric intensive care units, it is estimated that up to 8 % of admissions may be due to this cause and that it has a mortality of up to 25 %.*

*Bacteremia is defined as the presence of bacteria in the bloodstream and fungemia as the presence of fungi in the blood, and its clinical and bacteriological diagnosis is important in children, especially in neonates and those under 36 months of age, these processes are associated with high mortality, 10 %-30 % depending on the patient, origin and initial management. Fungemias are the most common invasive mycoses, present high*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.s4.2>

ORCID: 0000-0002-7267-5619<sup>1</sup>

ORCID 0000-0003-1041-6205<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra-Intensivista. Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas, Venezuela. [urbinamedina@gmail.com](mailto:urbinamedina@gmail.com)

<sup>2</sup>Pediatra Neonatólogo. Hospital José María Carabáño Tosta. Ivss, Maracay, Edo. Aragua, Venezuela. [yala3@hotmail.com](mailto:yala3@hotmail.com)

Autor de correspondencia: Huníades Urbina-Medina, MD, PhD.  
Pediatra-Intensivista. Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas-Venezuela. E-mail: [urbinamedina@gmail.com](mailto:urbinamedina@gmail.com).  
Tel: +58-412-2340316.

Recibido: 7 de julio 2022

Aceptado: 9 de agosto 2022

*morbidity, and mortality, and have increased due to the increase in immunocompromised patients, especially cancer cases. Invasive fungal infection is considered an opportunistic infection that occurs almost exclusively in immunocompromised and critically ill patients, entailing high morbidity and mortality.*

**Keywords:** Sepsis, bacteremia, fungemia, septic shock.

Aunque durante mucho tiempo los términos infección y sepsis fueron utilizados en forma alternativa, la tendencia actual es a referir el término infección a un proceso bacteriano dependiente de un germen, mientras que sepsis es el conjunto de reacciones inflamatorias, a veces calamitosas y catastróficas. Hace 26 años, en 1991, en conferencia de consenso, se definió la sepsis en adultos como infección + 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); la sepsis grave cuando se asocia disfunción orgánica, y shock séptico se definió como hipotensión inducida por sepsis a pesar de resucitación adecuada con fluidos (1,2). Estos criterios fueron revisados en 2001, y si bien se reconocieron deficiencias especialmente por la inespecificidad de los criterios SIRS, no se ofrecieron alternativas novedosas, por lo que se siguieron utilizando. Estas definiciones fueron una aportación importante y permitieron estandarizar tratamientos y crear guías de práctica formada por expertos pediátricos dio a conocer las definiciones pediátricas, que adaptaban la filosofía de las de adultos. Hasta la fecha estos criterios han sido los más ampliamente utilizados (3).

Actualmente, la sepsis se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida de un paciente causado por una respuesta no regulada del individuo frente a la infección; se ha diseñado una nueva escala, denominada *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment* (qSOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos, por lo que es fácilmente aplicable en cualquier nivel asistencial (no solo en el hospital). Se define shock séptico como el cuadro de sepsis que cursa con alteraciones circulatorias, celulares y del metabolismo lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad a cifras superiores al 40 % (1-3).

Recientemente se han publicado las definiciones Sepsis-3, se le ha añadido el número

3 para denotar que es la tercera revisión a las definiciones conocidas. El cambio conceptual de lo que conocemos como “sepsis” es el siguiente: se define sepsis como la disfunción orgánica que aparece por la respuesta inflamatoria a una infección, este cambio enfatiza el concepto de “disfunción orgánica”. El concepto “sepsis grave” como definición desaparece. Lo que según criterios de 1991-2001 era “sepsis” ahora es “infección”, y lo que hasta ahora era “sepsis grave” pasa a ser “sepsis”. No se modifica el significado del concepto shock séptico que se mantiene, aunque con algún cambio en su definición (4).

Las definiciones Sepsis-3 (*Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*) publicadas en 2016 pretenden simplificar el diagnóstico y detectar de forma más rápida al paciente con fallo de órgano, y por lo tanto, con más riesgo de morir, lo que permitirá el tratamiento más rápido posible, que sigue siendo la filosofía de tratamiento óptimo. Se analizaron datos de 148 907 pacientes con infección y se comparó el riesgo de morir utilizando las definiciones de 1991 basadas en SIRS y las definiciones de Sepsis-3 basadas en la disfunción orgánica medida por SOFA (escala de evaluación de fallo orgánico secuencial). La disfunción orgánica se puede medir como un cambio agudo en  $\geq 2$  puntos en el SOFA score (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), debido a una infección. Estos pacientes tendrían un riesgo de muerte de aproximadamente 10 % y deben beneficiarse de un diagnóstico y tratamiento precoz. Se puede asumir un SOFA inicial de 0 en aquellos pacientes en que no se haya determinado disfunción orgánica previa (4). Los motivos que justifican este cambio son, entre otros: la presencia de un SRIS en un paciente con una infección puede representar simplemente la respuesta del huésped frente a la infección y no necesariamente la presencia de una respuesta inmunológica desregulada. Diferentes estudios han mostrado tanto una baja sensibilidad como especificidad de los criterios SRIS, para predecir morbilidad y mortalidad. Consensos recientes recomiendan definir la actualidad en sepsis y validan la utilidad del scores SOFA adaptado en Pediatría para identificar pacientes con mayor morbimortalidad (4) (Cuadro 1).

Cuadro 1

Score SOFA pediátrico: escala de evaluación de fallo orgánico secuencial

	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio	> 100 con soporte respiratorio
o SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 292	264-291	221-264	148-220 con soporte respiratorio	< 148 con soporte respiratorio
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )	≥ 150.000	100.000-149.000	50.000-99.000	20.000-49.000	< 20.000
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
<b>Cardiovascular</b>					
PAM (mmHg) o necesidad de drogas vasoactivas (µg/kg/min)	PAM < 1 mes: ≥ 46 1-11 m: ≥ 55 12-23 m: ≥ 60 24-59 m: ≥ 62 60-143 m: ≥ 65 144-216 m: ≥ 67 > 216 m: ≥ 70	PAM < 1 mes: < 46 1-11 m: < 55 12-23 m: < 60 24-59 m: < 62 60-143 m: < 65 144-216 m: < 67 > 216 m: < 70	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina ≤ 5 o dobutamina (cualquier dosis)	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina 5-15 o adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤ 0,1	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina >15 o adrenalina > 0,1 o noradrenalina > 0,1
<b>Neurológico</b>					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL)					
< 1 mes	< 0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥ 1,6
1-11 m	< 0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥ 1,2
12-23 m	< 0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥ 1,5
24-59 m	< 0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥ 2,3
60-143 m	< 0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥ 2,6
144-216 m	< 1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥ 4,2
> 216 m	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5

El diagnóstico de sepsis depende de parámetros clínicos y analíticos, se deberá establecer la sospecha clínica de sepsis en todo paciente con fiebre y alteración del triángulo de evaluación pediátrica, especialmente si está alterado el lado circulatorio o el de la apariencia. En ellos, deberá realizarse por tanto una aproximación inicial que incluya la sistemática de valoración ABCDE, la secuencia comprende: A (vía aérea), B (respiración), C (circulación), D (estado neurológico) y E (exposición). El objetivo es identificar precozmente la situación clínica de sepsis y comenzar rápidamente con las medidas de estabilización. Entre ellas, por su impacto en el pronóstico, destacan especialmente la fluidoterapia agresiva con bolos de cristaloides a 20 mL/kg, hasta si es necesario 60 mL/kg en la primera hora, y el inicio precoz de antibioterapia empírica. Esta última debe administrarse en la primera hora de atención del paciente, siempre

que sea posible tras la obtención de cultivos, pero su recogida no debe retrasar el inicio del tratamiento. En los shocks refractarios a fluidos, se recomienda en la actualidad como inotropos de primera elección la adrenalina (shock frío) o la noradrenalina (shock caliente), pudiéndose iniciar su infusión por vía periférica hasta disponer de una vía central, de primera elección la adrenalina (shock frío) o la noradrenalina (shock caliente), pudiéndose iniciar su infusión por vía periférica hasta disponer de una vía central (5).

#### Campaña pediátrica de sobrevivir a la sepsis

Las Directrices internacionales de la campaña *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), para el manejo del shock séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis en niños se publicaron en 2020 y están destinadas para su uso en todos los

entornos globales que atienden a niños con sepsis. Sin embargo, los médicos que tratan a niños con sepsis en entornos de recursos limitados enfrentan varios desafíos y patrones de enfermedad que no experimentan aquellos en entornos ricos en recursos y tienen dificultades de implementar las directrices internacionales y hay una necesidad de enfoques factibles y eficaces para el manejo de la sepsis y el shock séptico que podrían incluirse en futuras pautas específicas del contexto (6).

La prevalencia de sepsis en pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) varía significativamente entre regiones, por ejemplo, un estudio demostró una prevalencia relativamente baja del 6,2 % y el 7,7 % en las UCIP de Europa y América del Norte, respectivamente, en comparación con el 15,3 % en Asia, el 16,3 % en América del Sur y el 23,1 % en África. Se está trabajando para establecer programas que ayuden a la prevención, el reconocimiento y diagnóstico tempranos y el manejo clínico oportuno de la sepsis. La reciente *Society of Critical Care Medicine (SCCM)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children (SSG)* tiene como objetivo proporcionar dicha orientación a través de una serie de declaraciones de recomendación basadas en la evidencia y están destinadas a aplicarse a todos los pacientes en todo el mundo con sepsis grave desde las 37 semanas de edad gestacional al nacer hasta los 18 años de edad, excluyendo ciertas consideraciones de manejo para la sepsis neonatal (5,6).

En muchos centros de limitados recursos, a menudo con una cantidad reducida de personal y una capacitación mínima en cuidados intensivos, las recomendaciones claras y alcanzables podrían salvar vidas. Sin embargo, existe evidencia limitada específica disponible para informar el cuidado de un niño gravemente enfermo con sepsis. Además, las dificultades que existen en el acceso a la atención médica y la prestación de la atención, el patrón de la enfermedad y la disponibilidad de recursos afectan la capacidad del proveedor para implementar las pautas en países de limitados recursos (6).

La sangre es un medio estéril y bacteriemia se define como la presencia de bacterias

viabiles (incluyendo fungemia y polibacterias), es un concepto de laboratorio y puede ser demostrado por medio de aislamiento de éstas en un hemocultivo, puede o no ser clínicamente significativa, aunque puede permitir a un microorganismo implantarse en un órgano distinto a la puerta de entrada, ej. Tras una bacteriemia un germen puede ir a una válvula con lesión endotelial y producir endocarditis. Si progresa supone una respuesta inflamatoria generalizada de origen infeccioso (7).

El aislamiento en sangre puede ser sólo una contaminación a partir de la piel o la presencia transitoria en sangre debido a la manipulación de una mucosa o por inoculación directa por un foco primario o por fallas en las defensas del huésped o fallas del tratamiento médico en remover, drenar o esterilizar un foco infeccioso produciéndose una bacteriemia clínicamente significativa (8).

Se habla de pseudobacteriemia cuando uno o más hemocultivos se contaminan en forma intrínseca o extrínseca y hay aislamiento de un microorganismo (considerado contaminante) de la sangre de un paciente sin signos clínicos. Se considera bacteriemia verdadera cuando es basada en múltiples factores: el examen físico (temperatura corporal, taquicardia, taquipnea) datos de laboratorio (recuento de leucocitos, fórmula leucocitaria), los resultados microbiológicos de hemocultivos positivos y los resultados de cultivos de otros sitios de infección, todo útil para evaluar la enfermedad y su valor pronóstico; por ejemplo, las neumonías de la comunidad que cursan con bacteriemia tienen mayor índice de mortalidad que las que no son bacteriémicas. La bacteriemia se produce en los estadios tempranos de infecciones sistémicas y en algunas infecciones localizadas, de las sistémicas el 50 %-80 % en meningitis, el 20 %-50 % en artritis sépticas, el 50 %-70 % en peritonitis bacteriana espontánea, el 60 % en mediastinitis y el 20 %-30 % en peritonitis secundaria y de las neumonías extrahospitalarias por *S. pneumoniae* (9).

Puede haber bacteriemia transitoria y es el tiempo que las bacterias permanecen en el torrente sanguíneo; es breve, dura horas y no se repite, generalmente se produce por la manipulación mecánica o quirúrgica de tejidos o de infecciones sistémicas o localizadas; después

de actividades de rutina diaria, como cepillado de los dientes y al inicio de la infección bacteriana aguda como neumonía, meningitis, artritis séptica y osteomielitis hematógena aguda (10). La bacteriemia intermitente consiste en presencia de bacterias en la sangre durante distintos períodos de tiempo intercalados con períodos sin bacteriemia y generalmente traducen la presencia de una infección localizada en espacios cerrados no drenados, como los abscesos e infecciones locales como neumonía u osteomielitis.

En la bacteriemia persistente o continua existen bacterias en la sangre de forma continua, se observa en infecciones intravasculares como la endocarditis infecciosa, tromboflebitis séptica, aneurismas micóticos o dispositivos intravasculares infectados, en la fase precoz de algunas zoonosis como en la brucelosis o la fiebre tifoidea.

La clasificación según el origen, pueden ser primarias o de origen desconocido cuando no identifica un foco determinado y secundarias cuando están relacionadas con un foco infección conocido, en piel, tracto respiratorio, digestivo o urinario, sistema nervioso central y documentada microbiológicamente con el mismo organismo aislado en hemocultivo (11). A pesar de todos los esfuerzos para localizar el origen de la bacteriemia, un tercio de los episodios son de origen desconocido.

Según el número de especies diferentes presentes en sangre pueden ser monomicrobianas cuando es causada por un solo microorganismo y es lo más frecuente o polimicrobianas cuando existe más de un microorganismo involucrado en su etiología. Por último, también se han clasificado las bacteriemias atendiendo al tipo de adquisición de la infección comunitaria o nosocomial. Comunitaria cuando ocurre al ingreso o en las primeras 48 horas de hospitalización y no está relacionada con ningún procedimiento instrumental médico y nosocomiales como las infecciones adquiridas en el hospital por un paciente internado por una razón distinta a ellas, que no estaban en período de incubación ni con manifestaciones clínicas al momento del ingreso (12).

El concepto bacteriemia de brecha o intercurrente se produce a pesar de que el paciente esté recibiendo un tratamiento antibiótico

activo tras hemocultivos de control previos negativos. Cuando ocurre precozmente, suele estar en relación con dosis inadecuadas del antimicrobiano, mientras que las formas tardías generalmente están motivadas por drenaje inadecuado o mal control del foco de infección, focos secundarios, un deterioro de las defensas del huésped o desarrollo de resistencia al antibiótico empleado (4,13).

### **Fisiopatología**

El acceso de los microorganismos al torrente circulatorio, generalmente proviene de un foco infeccioso, en otros casos de la flora endógena sin que medie ningún proceso infeccioso, o bien ser inoculados desde el exterior. Una vez los microorganismos en el torrente circulatorio se enfrentan al sistema inmunológico, desencadenan una respuesta inmune generalizada que se traduce en una gran variedad de síntomas entre los que se encuentran fiebre, escalofríos, hipotensión, hipotermia, diaforesis, alteración del nivel de conciencia, taquipnea, taquicardia, hiperventilación, disminución del tono vascular, y la posibilidad de disfunción orgánica. Los hallazgos hematológicos incluyen neutrofilia, leucocitosis, trombocitopenia, granulación tóxica de neutrófilos, o coagulación intravascular diseminada (CID). Otros hallazgos metabólicos incluyen alcalosis respiratoria; alteraciones renales como necrosis tubular aguda, oliguria o anuria; alteraciones gastrointestinales como sangrado digestivo alto, aumento de transaminasas o hipoglucemia. En el caso de las bacteriemias, en la mayoría de las ocasiones, esta respuesta inmunológica se va a manifestar en forma de sepsis o shock séptico. Avances recientes en la biología molecular han permitido identificar los mecanismos íntimos por los cuales los componentes bacterianos interactúan con el sistema inmune innato para activar la respuesta inflamatoria. La reciente identificación de la familia de los Toll-Like receptors (TLR), receptores de membrana que interactúan con agentes tan diversos como endotoxina, peptidoglicanos, detritus celulares y ADN vírico, explican la capacidad del huésped de responder ante cualquier estímulo identificado como no propio (14).



### Etiología

En neonatos se encuentran las bacterias procedentes del canal del parto por transmisión vertical (TV), como *estreptococo del grupo B* (SGB) o *S. agalactiae*, *E. coli*, *enterococos* y *L. monocytogenes*. Actualmente *E. coli* es la bacteria más frecuentemente aislada en sangre (60 %) y orina (87 %), SGB se mantiene como el más frecuentemente aislado en líquido céfaloraquídeo (LCR), causando cuadros de meningitis (39 %), focos no meníngeos (10 %) y sepsis precoz (7 %). *Enterococos* y *neumococo* son causas muy raras, pero graves; una neumonía neumocócica a esta edad presenta una tasa de mortalidad del 14 % (15).

En lactantes de 1-3 meses la prevalencia de IBG es del 9 %-14 %. *E. coli* es la bacteria aislada con más frecuencia, en descenso el SGB y muy rara la *Listeria*. La ITU es la IBG más frecuente (75 %-84 %), producida principalmente por *E. coli*, seguida de la bacteriemia oculta (6 %-13 %), producida por *E. coli* (42 %), SGB (23 %) y *neumococo* (6 %).

Lactantes y niños de 3-36 meses La introducción de las vacunas, como la conjugada *Haemophilus influenzae b* (Hib) de manera sistemática (España en 1997) y, posteriormente, las antineumocócicas conjugadas (PCV) 7, 10 y 13-valentes han modificado el panorama actual: la bacteriemia por Hib ha desaparecido virtualmente en vacunados y, en cuanto al *neumococo*, aunque sigue siendo el más aislado en bacteriemias, el número relativo y absoluto de episodios causados ha disminuido considerablemente (11).

El manejo tiende a diferenciarse en base al estado de vacunación. Además, el meningococo presenta una tendencia decreciente como responsable de Bacteriemia Oculta (BO) y secundariamente, sepsis y meningitis por meningococo, alcanzando en este momento el mínimo histórico en décadas, debido en parte a las vacunas antimeningocócicas -C y B- pero también a otros factores dependientes del germen. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, han comenzado a referirse a un grupo de patógenos nosocomiales como “patógenos ESKAPE” acrónimo del grupo de bacterias, que engloba tanto especies Gram-positivas como Gram-negativas, formado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus*

*aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*. Estas bacterias son causas comunes de infecciones nosocomiales que ponen en peligro la vida (11).

### Diagnóstico microbiológico

Actualmente, las definiciones epidemiológicas afirman que un hemocultivo es suficiente para determinar las infecciones en el torrente sanguíneo, excepto que se trate de microorganismos contaminantes de piel en el que se piden dos hemocultivos. En pediatría, tener un volumen adecuado para la muestra de hemocultivo es fundamental, además del momento y selección del frasco.

No está particularmente claro por qué los hemocultivos de bajo volumen son más propensos a producir contaminantes; una teoría es que la adquisición de contaminantes es independiente del volumen de sangre y, más bien, la recolección de un mayor volumen de sangre diluye la concentración del contaminante presente en el frasco de hemocultivo, lo que reduce la posibilidad de detección durante el período de incubación (12).

### Tratamiento

Uso de antibiótico (empíricamente, para seleccionar los pacientes en espera de los resultados del cultivo, así como para aquellos pacientes con cultivos positivos), antipiréticos para el malestar, hidratación adecuada (debido al aumento de las pérdidas con fiebre y posible anorexia); la gestión varía según la edad y otros factores clínicos. En forma independiente de la edad, todos los niños vuelven a ser evaluados a las 24-48 h, aquellos con fiebre persistente, o hemocultivo o urocultivo positivos que ya han sido tratados, se realizan más cultivos y son hospitalizados para investigar posible sepsis y administrar antibioticoterapia parenteral. Si se encuentran nuevos signos de infección focal en un nuevo examen, la evaluación y el tratamiento se basan en los hallazgos. Niños de 3 a 36 meses, no se administran antibióticos a menos que los cultivos sean positivos. Los niños que impresionan sanos pueden recibir antibióticos para la infección urinaria pediátrica por vía oral

en forma ambulatoria; los que impresionan más enfermos pueden requerir hospitalización para recibir antibióticos por vía parenteral (13,15).

Niños < 3 meses de edad se minimiza el uso de antibióticos en la mayoría de los lactantes febriles que no tienen altas probabilidades de presentar una infección bacteriana grave y administra antibióticos rápidamente a los pocos que si los necesitan. Es de destacar que algunas autoridades prefieren hospitalizar a todos los lactantes febriles < 1 mes de edad, hacer una evaluación completa con hemocultivo, urocultivo y cultivo del líquido cefalorraquídeo, y dar antibióticos por vía parenteral en espera de los resultados del cultivo porque los niños febriles < 1 mes de edad son el grupo con mayor incidencia de infecciones bacterianas graves (16).

Las fungemias son las micosis invasivas más frecuentes, presentan una alta morbilidad y mortalidad, y se han incrementado debido al aumento de pacientes inmunocomprometidos, sobre todo de los casos oncológicos. Las fungemias varían según determinadas características demográficas (edad, sexo y región geográfica) y clínicas. La etiología de las fungemias es variada y comprende tanto a hongos filamentosos como a hongos levaduriformes, predominando estos últimos. Aunque *Candida albicans* (*C. albicans*) ha sido por mucho tiempo la especie más aislada, otras especies de *Candida* y otras levaduras diferentes de *Candida* parecen emerger y desplazar a *C. albicans* (5,6). Además, estos patógenos presentan diversos perfiles de sensibilidad a los antifúngicos (7). Por lo tanto, la epidemiología y etiología asociadas tienen implicancias en el manejo terapéutico y en el desenlace de las fungemias (17-21).

El aumento de la población de adultos mayores, pacientes oncológicos, con trasplante e inmunocomprometidos, implica un crecimiento significativo de la población en riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, entre ellas la candidemia, cuya incidencia aumenta de manera notoria en la población críticamente enferma. Hasta el 85 % de las infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos corresponde a infecciones por *Candida* spp. (1) y su mortalidad es cercana al 40 % (22,23).

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 morbimortalidad. 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.

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) (18,19,24).

### 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.

### 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.

**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 (17).

La sensibilidad de la técnica depende de muchos factores, pero en la población de riesgo (pacientes oncohematológicos neutropénicos) es superior al 90 % (18,19). 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 (25).

**Antígeno de Glucano:** El,  $\beta$ -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 (26).

**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 (27).

### Técnicas genéticas

Las técnicas de detección y amplificación de ácidos nucleicos (PCR) resultan, hoy en día, prometedoras. La capacidad de detectar cantidades mínimas de DNA fúngico, independientemente de la viabilidad del microorganismo para crecer en cultivo, ofrece 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 caseras, cuya sensibilidad y especificidad dependen de cada estandarización (28).

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.

### Candidiasis invasiva

La candidiasis, es decir, la infección producida por las levaduras del género *Candida*, comprende un espectro clínico que abarca infecciones superficiales y diseminadas que afectan cualquier órgano o sistema. La candidiasis invasiva ocurre cuando las levaduras del género *Candida* alcanzan el torrente sanguíneo, desde donde pueden diseminarse a cualquier tejido de la anatomía humana. La candidiasis invasiva incluye un amplio espectro: candidemia con endoftalmitis o sin ella, infecciones hematógenas diseminadas, compromiso de un órgano (infecciones abdominales, peritonitis, meningitis y endocarditis) y candidiasis hepatoesplénica, principalmente en pacientes con enfermedad hematológica (29).

Las levaduras del género *Cándida* 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 candidemia 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 (30-32).



Los factores de riesgo de la candidiasis invasiva son: colonización previa, antibióticos de amplio espectro > 5 d, catéter venoso central, nutrición parenteral, ventilación mecánica > 48h, paciente sometido a UCI, inmunosupresión, corticoterapia, neutropenia, cáncer, cirugía abdominal mayor, pancreatitis aguda, diabetes mellitus (33).

**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. El diagnóstico se basa en la comprobación mediante métodos microbiológicos, examen directo, histopatología, cultivo de sitios estériles (que requieren procedimientos invasivos) o mediante pruebas serológicas para anticuerpos y antígenos, y moleculares para detectar el ADN de *Candida* spp (34).

Los hemocultivos continúan siendo la piedra angular del diagnóstico, sin embargo, su sensibilidad es poca (30 % a 50 %) y requieren largos períodos de incubación (28). Los nuevos métodos de cultivo tienen mayor capacidad de detección de *Candida* spp. (70 %), pero requieren mínimo de 24 a 48 horas para mostrar positividad, por lo que el resultado puede ser tardío (35).

**Tratamiento:** la candidemia y la candidiasis diseminada constituyen infecciones graves, que por supuesto deben tratarse siempre. Existen situaciones y condiciones que deben valorarse a la hora de elegir el tratamiento empírico, como son: 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 (36).

#### **Tratamiento de la candidiasis focal y de la candidiasis invasiva diseminada**

Hay diferentes antifúngicos disponibles para el tratamiento de la candidiasis (anfotericina B, flucitosina, azoles), sin embargo, con este grupo de medicamentos se han documentado

efectos adversos importantes debidos a su toxicidad o a las interacciones farmacológicas. Más recientemente, se han incorporado las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina), fungicidas que tienen un amplio espectro de acción con mayores tasas de éxito clínico y son bien tolerados (37).

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 (37).

El protocolo y las guías de manejo privilegian el uso de las equinocandinas (anidulafungina, micafungina y caspofungina), sin que se haya documentado una mayor efectividad de una sobre las otras y con diferencias importantes en la farmacocinética (40). Se destaca que la anidulafungina tiene un menor riesgo de interacciones farmacológicas. El tratamiento se debe adecuar según los patrones de sensibilidad obtenidos con los cultivos (37).

Las guías europeas de manejo recomiendan las equinocandinas como primera línea de tratamiento de la candidemia en pacientes sin neutropenia y plantean que hay menos datos en favor del fluconazol. Estas guías destacan el bajo riesgo de interacciones de la anidulafungina comparada con la caspofungina. Se ha observado que las equinocandinas tienen efecto sobre las especies de *Candida* en biopelículas, lo cual podría tener un impacto en el tratamiento de las infecciones relacionadas con dispositivos o con la endocarditis (35,38).

#### **Aspergilosis invasiva (AI)**

*Aspergillus* spp. es un hongo filamentoso 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. Tienen una gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos ocasionando trombosis y necrosis isquémica con la consecuente formación de cavidades. 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/mm<sup>3</sup>) 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 antilinfocíticas, anti-TNF, fludarabina, alemtuzumab) (39).

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 (39,40).

El diagnóstico es difícil y actualmente se basa en los cultivos, el antígeno de galactomanano (GM), las pruebas de imagen 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 (39,40).

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 (41).

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. Debe considerarse la exéresis quirúrgica en caso de lesiones cavitadas únicas, sinusitis, endoftalmítis, abscesos en SNC, endocarditis y otras lesiones abordables (41).

### Zygomycosis

Se trata de una infección fúngica emergente entre la población inmunodeprimida. La zygomycosis (mucormycosis) está producida casi siempre por mohos de la familia de los Mucorales cuyos miembros más frecuentes son *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* y *Apophysomyces*. 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 zygomycosis en el niño se origina al igual que en el adulto en situaciones de inmunodepresión como neutropenia, trasplantados de órganos sólidos, trasplantados de médula ósea, quemados, y tratamiento con deferoxamina como quelante de Hierro (42).

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. 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 (42).

### 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 invasora 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 (42).

### CONCLUSIONES

Consensos recientes recomiendan definir en la actualidad la sepsis en adultos como una disfunción orgánica grave, causada por una respuesta mal regulada a una infección.

Dicha disfunción orgánica debe ser valorada mediante scores al efecto. Existen estudios que han validado la utilidad de alguno de estos scores en pediatría para identificar pacientes con mayor morbimortalidad, como el SOFA adaptado a pediatría.

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo y fungemia la presencia de hongos en la sangre, y su diagnóstico clínico y bacteriológico es importante en niños, especialmente en neonatos y menores de 36 meses de edad.

El objetivo es identificar precozmente la situación clínica de sepsis y comenzar rápidamente con las medidas de estabilización

### REFERENCIAS

1. Merlán Martínez M, Ferrer Aguilar E, González Morel M. Relación entre el diagnóstico precoz y la mortalidad por sepsis: nuevos conceptos. *Medicentro Electrónica*. 2021;25(2):265-290.
2. Torné E. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. *Rev Esp Pediatr*. 2017;73(Supl 1):21-22.
3. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-1256.
4. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus, Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
5. Gómez Cortés B. Sepsis. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Urgencias de Pediatría*. Sociedad Española de Urgencias en Pediatría, SEUP. 3ª edición, 2019;1:153-166.
6. Wooldridge G, O'Brien N, Muttalib F, Abbas Q, Appiah J, Baker T, et al. Challenges of implementing the Paediatric Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020 in resource-limited settings: A real-world view beyond the academia. *Andes Pediatr*. 2021;92(6):954-962.
7. Fariñas M, Ballesteros A, Miñambres F, Saravia G. Sepsis y Shock Séptico. En *Enfermedades Infecciosas*, tema 27. *Medicine*. 2010;10(49):186-196.
8. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1656-1662.
9. Rodríguez-Baño J, De Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(7):815-829.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason to Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791.
11. Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. *Med Intensiva*. 2005;29(3):135-141.
12. de la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S. Etiología y evolución de las infecciones posiblemente graves en lactantes menores de 3 meses febriles. *An Ped*. 2017;87(1):42-49.
13. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE. *Pathogens BioMed Res Internat*. 2016;ID 2475067.
14. Moya M, Couble B, Piñera C, Suau T, Fritis A, Roa C, et al. Utilidad de los parámetros clínicos y de laboratorio básicos para predecir infección bacteriana seria en menores de 3 meses que se hospitalizan por síndrome febril sin foco. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(2):199-208.
15. Dien Bard J, TeKippe E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1418-1424
16. Weinberg GA. Bacteriemia oculta y fiebre sin foco aparente en lactantes y niños pequeños. 2021. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/profesional/pediatr%C3%ADa/otras-infecciones-bacterianas-en-lactantes-y-ni%C3%B1os/>

- bacteriemia-oculta-y-fiebre-sin-foco-aparente-en-lactantes-y-ni%C3 %Blos-peque%C3 %Blos
17. Villanueva F, Veliz J, Canasa K, Bellido E, Martell S, Ortega S, et al. Características de las fungemias en un centro de referencia del Perú: análisis retrospectivo de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):276-281.
  18. Paiva J, Pereira J, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho F, Koulenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study. *Critical Care*. 2016;20(1):53.
  19. Cornely O, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):324-331.
  20. Gaona-Flores V, Campos-Navarro L, Cervantes-Tovar R, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases' hospital in Mexico City: A 10-year retrospective review. *Med Mycol*. 2016;54(6):600-604.
  21. Dong D, Li Z, Zhang L, Jiang C, Mao E, Wang X, et al. Clinical and microbiological investigation of fungemia from four hospitals in China. *Mycopathologia*. 2015;179(5-6):407-414.
  22. Cortés J, Ruiz J, Melgarejo-Moreno L, Lemos E. Candidemia en Colombia. *Biomédica*. 2020;40:195-207.
  23. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortés JA, Echevarría J, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Latin America Invasive Mycosis Network*. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:179-88.
  24. Figueras Nadal C, Díaz de Heredia R, Navarro Gómez M, Roselló Mayans E, Álvez González F. Infección fúngica invasiva (IFI): actualización Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.12.012.
  25. Mennink-Kersten MA, Ruegebrink M, Klont R, Warris A, Gavini F, Op den Camp H, Verweij P. Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive platelia *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3925-3931.
  26. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-Dglucan 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.
  27. 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.
  28. Bretagne S, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45(3):361-368.
  29. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: How to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;19:1085-1119.
  30. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca- Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., 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;43:1829-1835.
  31. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortés J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8:e59373.
  32. Berrío I, Maldonado N, De Bedout C, Arango K, Cano LE, Valencia Y, et al. Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:254-260.
  33. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992;15:414-421.
  34. De Bedout C, Gómez B. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*. 2010;14:s159-171.
  35. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl. 7):19-37.
  36. Pappas P, Rex J, Sobel J, Filler S, Dismukes W, Walsh T, et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161.
  37. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
  38. Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, Zaragoza O, Bouza E, Guinea J. Biofilm production and antibiofilm activity of echinocandins and liposomal amphotericin B in echinocandin-resistant yeast species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:3579-3586.



39. Caillot D, Couaillier J, Bernard A, Casasnovas O, Denning D, 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):253-259.
40. Greene R, Schlamm H, Oestmann J, 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):373-379.
41. Herbrecht R, Denning D, Patterson T, Bennett J, Greene R, Oestmann J. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-415.
42. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: Current and new options. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(Suppl 1):35-40.