

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS EN NIÑOS MENORES DE 14 AÑOS DE MEDELLÍN (COLOMBIA) DURANTE LOS AÑOS 2013 A 2017: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Laura Victoria Tabares Roa ¹, Sara Torres Villa ¹, Javier Mauricio Sierra Abaunza ², Carlos Garcés Samudio ^{3,4}, Juan Gonzalo Mesa ^{4,5}, Mónica Trujillo Honeysberg ⁶, Andrea Restrepo Gouzy ⁶, Claudia Beltrán Arroyave ³

1. Residentes de pediatría, Universidad de Antioquia.
2. Pediatra magister en epidemiología, Universidad de Antioquia.
3. Pediatra especialista en enfermedades infecciosas, Universidad de Antioquia.
4. Pediatra especialista en enfermedades infecciosas, Clínica Las Américas.
5. Pediatra especialista en enfermedad infecciosas, Hospital General de Medellín.
6. Pediatra especialista en enfermedades infecciosas, Hospital Pablo Tobón Uribe

RESUMEN

Introducción. Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son causa importante de morbilidad y mortalidad en niños hospitalizados, con un incremento significativo de casos en los últimos años debido a un aumento en la complejidad de las patologías de base de los pacientes. Las infecciones por *Candida spp.* son la principal IFI en pediatría. Los factores de riesgo descritos en la literatura son principalmente los relacionados con la alteración del sistema inmunológico como en cáncer y quimioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas e inmunodeficiencias. La mayoría de las estrategias terapéuticas en pediatría son extrapoladas de estudios en población de adultos. El conocimiento local sobre características clínicas y microbiológicas de las IFI en niños es limitado.

Objetivo: describir las características clínicas y microbiológicas de las infecciones fúngicas invasoras presentadas en niños atendidos en hospitales de alta complejidad de Medellín, Colombia, entre los años 2013 y 2017.

Metodología: estudio observacional descriptivo de corte transversal y multicéntrico que incluyó pacientes menores de 14 años con diagnóstico de infección fúngica invasora e Histoplasmosis que fueron atendidos en hospitales de alta complejidad en Medellín, Colombia entre los años 2013 y 2017.

Resultados: la muestra final fue de 186 pacientes con IFI e histoplasmosis (114 hombres y 72 mujeres, mediana de edad 2.3 años (RIQ 0.3-0.7)). Los lactantes (32.2%) fueron los más afectados. Las infecciones más frecuentes fueron en orden de frecuencia candidiasis (56.9%), aspergilosis (24.1%) e histoplasmosis (20%), otras 7.8%. Las neoplasias, entre ellas las hematolinfoides y tumores sólidos, fueron la condición de base más común (36%). Los factores de riesgo descritos más

frecuentes entre los pacientes fueron el uso previo de antibióticos (94.3%), catéter venoso central (70.3%) y la estancia en UCI (51.3%). La presentación clínica más común en la candidiasis fue la infección diseminada con candidemia (66%), en aspergilosis la forma pulmonar invasiva (95.5%) y para histoplasmosis la forma diseminada (55%). Los antifúngicos más usados fueron fluconazol 68% (candidiasis), voriconazol 62% (aspergilosis) y anfotericina B deoxicolato 55% (histoplasmosis).

Conclusión: las IFI se presentan de forma heterogénea e inespecífica en pacientes pediátricos con factores de riesgo; al tratarse de infecciones que amenazan la vida, se deben sospechar y realizar una búsqueda activa para ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la morbimortalidad.

PALABRAS CLAVE: candidemia, aspergilosis, histoplasmosis, micosis, infección fúngica invasiva, inmunosupresión, infección oportunista, niños.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son una causa importante de morbilidad y mortalidad entre pacientes pediátricos hospitalizados principalmente aquellos con alteración del sistema inmunológico. En los últimos 15 años ha ocurrido un aumento significativo de casos explicado por el incremento de factores de riesgo para IFI en la población pediátrica especialmente por el avance en el tratamiento del cáncer, el aumento de los trasplantes (hematopoyéticos y órganos sólidos), el aumento de terapias inmunosupresoras, así como por un aumento en el diagnóstico gracias a los avances en nuevas herramientas diagnósticas, modificando su epidemiología(1).

Las principales condiciones de riesgo para IFI son el cáncer especialmente hematolinfoide, la quimioterapia, la inmunosupresión para los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) y las inmunodeficiencias primarias (IDP) o adquiridas (2)(3). Entre otros factores de riesgo descritos en niños se encuentran la presencia de catéter venoso central (OR 13.4 IC 95% 4.8-37.42), neutropenia mayor o igual a 15 días (OR 5.58 IC 95% 1.12-27.79), uso prolongado de antibióticos (OR 5.44 IC 95% 1.87-15.77) y la nutrición parenteral (OR 5.3 IC 95% 2.8-10). Al sumar factores de riesgo, la posibilidad de presentar una IFI aumenta, como se ha descrito en candidiasis invasora pasando del 10% a 46% en presencia de tres factores de riesgo. (1) (2).

Se estima que *Candida spp.* es la causa principal de IFI y es el cuarto patógeno más comúnmente detectado en las infecciones pediátricas del torrente sanguíneo en Estados Unidos y Europa (2) (3). La candidiasis junto con la aspergilosis invasiva se asocia a un aumento significativo de la estancia hospitalaria y de la mortalidad en pacientes pediátricos. Con menor frecuencia, pero mayor morbimortalidad se describen infecciones por *Cryptococcus spp.*, *P. jiroveci*, *Mucor spp.* y *Fusarium spp* (3)(4). *Histoplasma capsulatum* es una micosis endémicas que también se comporta como IFI (5); esta micosis tiene el mayor número de casos reportados en el

continente americano principalmente en algunas áreas de Estados Unidos, Centro y Sur América.(6)(7)(8).

La detección rápida y precisa de los niños que requieren terapia antifúngica en etapa temprana de la infección es uno de los objetivos más importantes del tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico de la mayoría de IFI sigue siendo difícil porque los métodos convencionales no tienen adecuada sensibilidad y especificidad, y en los niños con frecuencia la presentación clínica e imágenes se asocian con signos inespecíficos que conducen a retraso diagnóstico (9). En relación al tratamiento antifúngico en pediatría la evidencia científica es limitada; en la clínica se emplean estrategias similares a las usadas en adultos, aun sabiendo que existen diferencias significativas en farmacocinética y farmacodinamia (10)(11).

En Colombia encontramos varios reportes en la literatura enfocados específicamente en un tipo de IFI, la mayoría sobre candidiasis invasiva. Se han publicado pocos estudios que describen varias IFI, estos incluyen tanto población pediátrica como adulta con mayor énfasis en esta última. Dentro de estos están el realizado por Álvarez et al cuyo objetivo fue estimar la carga de las IFI en este país (12) y el realizado por Cortés et al. donde muestran la frecuencia y especies de hongos responsables de fungemia que ocurrieron en una red de hospitales de tercer nivel (13). En la revisión bibliográfica no se encontró ningún estudio que agrupe varias IFI en población pediátrica de Colombia, exclusivamente. En este estudio, describimos cuáles son las características clínicas y microbiológicas de las IFI en la población pediátrica de 0 a 14 años en 4 hospitales de tercer nivel de Medellín durante los años 2013 a 2017.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo de corte transversal y multicéntrico. La población estudiada fueron pacientes con edad igual o menor a 14 años, incluyendo recién nacidos pretérmino y a término con diagnóstico de infección fúngica invasiva que fueron atendidos en los servicios de pediatría de 4 instituciones de salud de alta complejidad (Hospital San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital General de Medellín y Clínica Las Américas) en la ciudad de Medellín, Colombia, durante los años 2013 y 2017.

El proyecto fue aprobado por los comités de investigación y ética médica de cada una de las instituciones mencionadas. La fuente de información fue secundaria, basada en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de IFI filtrados por código diagnóstico CIE – 10 (anexo 1) y a partir de reportes de laboratorio positivos para estos microorganismos, realizando verificación respectiva de las historias.

Se clasificaron como posible, probable o confirmada según criterios clínicos, imagenológicos, micológicos y microbiológicos teniendo en cuenta la clasificación internacional de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)/MSG (Mycoses Study Group) (anexo 2) (14). Se incluyó también la

infección por *Histoplasma* spp. teniendo en cuenta los criterios de la EORTC/MSG para micosis endémicas (anexo 3) (14). Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta o con información deficiente para la aplicación del instrumento y se correlacionaron los hallazgos descritos con los del laboratorio, con el fin de reducir los sesgos de información. En cuanto al control de los sesgos de selección se elaboró una lista de diagnósticos con códigos CIE 10 y teniendo en cuenta la posibilidad de pérdida de casos por la no actualización de los códigos, se realizó búsqueda a través de los aislamientos microbiológicos en los laboratorios; adicionalmente se incluyeron pacientes de todos los servicios de atención pediátricos de cuatro instituciones de salud de alta complejidad. Para la recolección de la información, se realizó por medio de preguntas cerradas en el instrumento de medición y se diseñó una base de datos única en Microsoft Excel que fue diligenciada por personal previamente entrenado en la que se unificaron los resultados de cada institución.

Los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS versión 20. Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas que se resumieron en forma de media o mediana según su distribución normal, se calcularon las desviaciones estándar o los valores de cuartil 1 y 3 según correspondan. Las variables cualitativas se resumieron como frecuencias absolutas o proporciones. Se realizó un análisis diferenciado por cada centro de atención, edad, sexo y condición de base.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 384 historias clínicas de las bases de datos suministradas por las instituciones participantes, de los cuales se excluyeron 198, obteniendo una muestra final de 186 pacientes. El hospital con mayor número de casos fue el HUSVF (45,2%). En la tabla 1 se describen las características generales de la población.

Tabla 1. Características generales de los pacientes menores de 14 años con IFI e histoplasmosis en la ciudad de Medellín.

Características	N.º pacientes (%)
Género	
Masculino	114 (61.3)
Femenino	72 (38.7)
Edad	
Neonatos (días), media	18.2 (+/- 61.9)

Niños (años) , mediana	3.3 (RIQ 0.9-8.5)
Grupos por edades	
Neonatos	28 (15.05)
Prematuro (EG < 37 semanas)	19 (67.8)
Prematuro extremo (EG < 28 semanas)	6 (24)
A término (EG > o igual 37 semanas)	3 (8.2)
Lactantes	60 (32.25)
Preescolares	28 (15.05)
Escolares	45 (24.19)
Adolescentes	25 (13.44)
Hospital	
Hospital Universitario San Vicente Fundación	84 (45.2)
Hospital Pablo Tobón Uribe	64 (34.4)
Hospital General de Medellín	21 (11.3)
Clínica Las Américas	17 (9.1)
Diagnóstico	
Candidiasis	106 (56.9)
Aspergilosis	45 (24.1)
Histoplasmosis	20 (10.7)
Infección por <i>P. jiroveci</i>	5 (2.6)
Criptococosis	3 (1.6)
Fusariosis	2 (1)
Mucormicosis	2 (1)
Otras	3 (1.6)

EG: Edad gestacional

La condición de base más frecuente fue el cáncer hematolinfóide, en un 42.4% de los pacientes, de los cuales el 55.1% se encontraba en fase de inducción de

quimioterapia; seguida por estado posoperatorio de cirugía intra abdominal (10.7%) e inmunodeficiencia primaria (7.5%). En el 8.2% de los casos no se encontró ninguna condición de base (Tabla 2).

El 91.8% de los neonatos eran prematuros (menores de 37 semanas de EG) y de estos el 24% eran prematuros extremos (menores de 28 semanas de EG). Dentro de las condiciones de riesgo descritas se encontró que todos los neonatos recibieron antibióticos de amplio espectro previo a la IFI, la mayoría estuvieron en UCIN (92.8%), portaban CVC y recibieron nutrición parenteral (85.7%).

Al evaluar el tipo de infección en neonatos se encontró candidiasis en 27 (96.4%) pacientes y un caso de infección por *Kodamaea ohmeri*. Con respecto a las infecciones por *Candida spp.* en esta población la mayoría fueron por el género *albicans* (70.3%), seguida por *C. parapsilosis* (18.5%) y en menor porcentaje *C. glabrata* y *C. famata* con 3.6% cada uno. En el 96.2% de los pacientes se confirmó el diagnóstico por aislamiento microbiológico, en el 80.7% por hemocultivo, de estos el 23% tenían urocultivo positivo y se realizó aislamiento por cultivo de LCR en el 7.6%. De los pacientes con fungemia, 3 presentaron compromiso de otros órganos (endocarditis infecciosa, ITU/meningitis e infección intra-abdominal). Sólo un caso fue catalogado como posible, recibió tratamiento con fluconazol con adecuada respuesta clínica, se presentó como sepsis neonatal tardía.

Por fuera del periodo neonatal la terapia previa con antibióticos fue la condición de riesgo más frecuentemente encontrada (94.3%), sólo el 19.4% de los niños expuestos a antibiótico tenían monoterapia, en su mayoría con betalactámicos, el resto recibieron combinación de 2 a 4 antibióticos de amplio espectro. En orden de frecuencia se encontró en los pacientes presencia de CVC (70.3%), seguido de estancia en UCIP (51.3%) y neutropenia (45.6%), la cual era profunda (RAN < 100/mm³) en 32.3% de los pacientes, la mediana de días de neutropenia previa al diagnóstico fue de 10 (RIQ 7 - 20).

La nutrición parenteral fue usada en el 39.2% con una mediana de 19 días (RIQ 10 - 39.5 días). Se encontró reporte de desnutrición aguda grave (definida por índices antropométricos según OMS) en el 12.7% de los casos. En pacientes no oncológicos se encontró que 7.6% recibieron esteroide a dosis alta (mayor 1 mg/kg/día) y 4.4% recibieron otro tipo de terapia inmunosupresora 2 semanas previas al inicio de los síntomas. Sólo un paciente recibió terapia biológica con Omalizumab previo a la infección (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones de base y factores de riesgo en mayores de 1 mes de EGC

	Nº pacientes (%)
Condiciones de base	n = 158
Cáncer (hematolinfoide y tumor sólido)	67 (42.4%)

Posoperatorio de cirugía intra-abdominal	17 (10.7)
Inmunodeficiencia primaria*	12 (7.5%)
Pos trasplante	5 (3.1%)
VIH	1 (0.6%)
Otras	60 (37.9%)
Ninguna	13 (8.2%)
Factores de riesgo descritos	
Uso previo de antibiótico intravenoso	149 (94.3)
Catéter venoso central	111 (70.3)
Estancia en UCIP	81 (51.3)
Neutropenia	72 (45.6)
Nutrición parenteral	62 (39.2)
Desnutrición aguda grave	20 (12.7)
Uso de esteroide > 1 mg/kg/dosis**	12 (7.6)
Terapia inmunosupresora* †	7 (4.4)
Terapia biológica	1 (0.6%)

*Inmunodeficiencias primarias encontradas: agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada grave, otras inmunodeficiencias no especificadas

**En últimas 2 semanas, diferente a quimioterapia

†Diferente a esteroide

Así mismo por fuera del periodo neonatal la IFI más frecuente fue Candidiasis en 79 (51%) pacientes, seguida por Aspergilosis con 45 (24.1%) e Histoplasmosis con 20 (10.7%) casos. En menor frecuencia se encontraron casos de infección por *P. jirovecii* en 5 (2.6%), Criptococosis en 3 (1.6%), Mucormicosis y Fusariosis en 2 (1%) de los casos respectivamente.

Incluyendo todos los grupos de edad, en las infecciones por *Candida spp.* la presentación clínica más frecuente fue la sepsis en el 66% de los casos, seguido de ITU e infección intraabdominal en el 32% y 13.2% respectivamente. De los pacientes con fungemia el 24.2% presentaron otro compromiso, la mayoría ITU (58%), seguido por infección intra abdominal (23.5%) y en menor proporción infección osteoarticular, meningitis y endocarditis infecciosa (11.7% cada una).

Se obtuvo aislamiento microbiológico en el 93,6% de los casos, en el 5% se consideró diagnóstico probable y 1.4% posible. El sitio de aislamiento más frecuente fue en sangre (69%), seguido por líquidos no estériles (28%), líquidos estériles (12%) y tejidos (4%).

Las especies de *Candida* no *albicans* fueron más frecuentes por fuera del periodo neonatal (67.5%), principalmente *C. parapsilosis* (35.7%) y *C. tropicalis* (28.5%), cabe resaltar que se encontró un aislamiento de *C. krusei*. Sólo el 32,4% de las candidiasis invasoras fueron causadas por *C. albicans*. Se encontró reporte de antifungigrama en el 87% de los pacientes con diagnóstico confirmado reportando sensibilidad a fluconazol en el 89.6% de los casos y resistencia en el 10.4% en la mayoría para especies no *albicans* con predominio de *C. glabrata* (3 casos) y *C. parapsilosis* (2 casos) seguido por *C. krusei*, *C. albicans* y *C. intermedia* con 1 caso respectivamente.

El antifúngico usado con mayor frecuencia como terapia inicial fue el fluconazol en el 68.8% de los casos, seguido de caspofungina (11.3%). De los pacientes que iniciaron terapia con fluconazol en el 16,4% se cambió la terapia a anfotericina B, 15% a caspofungina y 5.4% a voriconazol. En el 63% no se realizó cambio de antifúngico. La razón más frecuente de cambio fue fracaso clínico (32.1%) seguido por fungemia persistente (28.5%), resistencia (10.4%) y toxicidad (10.7%). Entre los pacientes con *Candida spp.* sensible al fluconazol se realizó cambio a otro antifúngico en el 34.6% de los casos. Los antifúngicos usados como tratamiento definitivo con mayor frecuencia fueron fluconazol (62.2%), anfotericina B liposomal y caspofungina (14.1% cada uno). La mediana en días de tratamiento fue de 19 (RIQ 14 - 25).

En los pacientes con Aspergilosis (n=45) la presentación clínica predominante fue la pulmonar invasiva en el 95.5%, en uno de estos pacientes hubo infección asociada en tejidos blandos; se encontró también presentación diseminada y sinusitis en 2.2% de casos respectivamente. El diagnóstico se clasificó como posible en el 20% de los casos, probable en el 73.3% y se confirmó solo en el 6.6% (3 casos). Se obtuvo aislamiento en tejidos en los 3 casos confirmados y en 1 de estos pacientes también en lavado broncoalveolar. El aislamiento más frecuente fue *A. fumigatus* en 2 pacientes y en uno se aisló *A. flavus*. No se obtuvo antifungigrama de ninguna muestra. El 82.2% de los pacientes tenía hallazgos patológicos en la TAC de tórax. Se realizó galactomanan en 41 pacientes con positividad en 28 (68.8%), de estos el 87% fue positivo en sangre y el 12.9% en lavado broncoalveolar. Así mismo un 12.9% de los pacientes presentaron positividad las 2 muestras (sangre y LBA).

El voriconazol fue el antifúngico instaurado con mayor frecuencia como tratamiento inicial en 28 (62.2%) pacientes, seguido por anfotericina B en 9 (19.9%) pacientes. Se realizó cambio de antifúngico en el 40% de los pacientes por fracaso clínico en 7 casos, de los cuales 3 estaban recibiendo voriconazol, 3 anfotericina B y 1 caspofungina. En igual número de pacientes se realizó el cambio para redireccionar el espectro donde 4 de los 7 pacientes recibían anfotericina B, 2 caspofungina y 1

fluconazol. El antifúngico definitivo más frecuente fue el voriconazol en 86.6% de los casos. La mediana de duración del tratamiento intrahospitalario fue de 30 días (RIQ 18 - 49).

En los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis (n=20) el 50% presentaron compromiso diseminado, el 20% meningitis, 15% linfadenitis y 10% compromiso pulmonar. El diagnóstico se confirmó en 12 pacientes (60%), 10 casos por aislamiento microbiológico y 2 por prueba molecular en líquido cefalorraquídeo. En los pacientes que se obtuvo aislamiento microbiológico la mayoría fue en muestra de tejido de ganglio linfático (41.6%), seguido por hemocultivo (25%), cultivo de líquido cefalorraquídeo y mielocultivo (10% cada uno). Se identificó *H. capsulatum* en todos los casos confirmados. No se obtuvieron datos de antifungigrama.

A 18 de los 20 pacientes con histoplasmosis se realizaron marcadores micológicos, principalmente serología (fijación de complemento e inmunodifusión) en 11 pacientes (61.1%) la cual fue positiva en 9 casos (81%) principalmente en muestras tomadas de sangre (n=8) y líquido cefalorraquídeo (n=3) con datos no excluyentes. El antígeno urinario fue el segundo marcador micológico realizado con mayor frecuencia, en 9 de los 18 pacientes con positividad en 4 de éstos. Se realizó panfungal en 2 pacientes ambos con resultado negativo. En 9 pacientes (45%) se encontraron alteraciones en imágenes diagnósticas.

La anfotericina B fue el tratamiento inicial en el 70% de los casos. Se realizó cambio de antifúngico en el 42,1% de los pacientes (cambio a terapia oral en el 75% y toxicidad en 12.5%). El antifúngico definitivo más común fue el itraconazol (60%) seguido de anfotericina (35%). En 1 caso no se dio tratamiento por histoplasmosis ganglionar en paciente inmunocompetente. La mediana de duración del tratamiento fue de 28 días RIQ (11 - 76).

Tabla 3. Presentación clínica de Infecciones más frecuentes

Tipo de infección	Presentación clínica	Nº pacientes (%)
Candidiasis n= 106	Sepsis	70 (66.03)
	Infección de tracto urinario	34 (32)
	Infección intra-abdominal	14 (13.2)
	Meningitis	4 (3.7)
	Infección osteoarticular	3 (2.8)
	Endocarditis infecciosa	2 (1.8)

	Infección de piel y tejidos blandos	2 (1.8)
Aspergilosis n= 45	Infección pulmonar	43 (95.5)
	Infección diseminada*	1 (2.2)
	Sinusitis	1 (2.2)
	Infección en piel y tejidos blandos	1 (2.2)
Histoplasmosis n= 20	Diseminada	11 (55)
	Meningitis	4 (20)
	Linfadenitis	3 (15)
	Neumonía	1 (5)
	Nódulo pulmonar	1 (5)
	Infección de piel y tejidos blandos	1 (5)

Datos no excluyentes, algunos pacientes tuvieron aislamiento y compromiso de varios sitios.

*Compromiso pulmonar, esplácnico y endocarditis infecciosa

Tabla 4. Tratamiento según tipo de IFI

Tipo de infección	Antifúngico inicial (%)	Antifúngico definitivo (%)
	Fluconazol (68.8)	Fluconazol (62.2)

Candidiasis	Caspofungina (11.3)	Anfotericina B liposomal (14.1)
	Anfotericina B deoxicolato (3.7)	Caspofungina (14.1)
	Anfotericina B liposomal (1.8)	Voriconazol (4.7)
	Micafungina (1.8)	Anfotericina B deoxicolato (2.8)
	Anidulafungina (0.9)	Anidulafungina (1.8)
	Anfotericina B (0.9)	Micafungina (0.9)
Aspergilosis	Voriconazol (62.2)	Voriconazol (86.6)
	Anfotericina B deoxicolato (13.3)	Anfotericina B deoxicolato (6.6)
	Anfotericina B liposomal (6.6)	Anfotericina B liposomal (4.4)
	Caspofungina (6.6)	Caspofungina (2.2)
	Fluconazol (6.6)	Voriconazol (2.2)
	Anidulafungina (2.2)	Voriconazol (2.2)
Histoplasmosis	Anfotericina B deoxicolato (55)	Itraconazol (60)
	Anfotericina B liposomal (15)	Anfotericina B deoxicolato (30)
	Itraconazol (15)	Anfotericina B liposomal (5)
	Ninguno (15)	Ninguno (5)

DISCUSIÓN

En este estudio se investigaron las características clínicas y microbiológicas de las IFI en pediatría en cuatro centros de alta complejidad de la ciudad de Medellín.

sólo se discutirán en orden de frecuencia la candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis por ser las IFI más frecuentes en nuestra población pediátrica.

Los pacientes del género masculino fueron los más afectados en concordancia con estudios descritos en la literatura (15) (16), pero la edad media de presentación de los pacientes por fuera del periodo neonatal fue 3.3 años discordante con otros en los que predomina la edad escolar (15)(17)(18). La edad como factor de riesgo adicional para IFI ha sido estudiada sobre todo en niños con neoplasia maligna y en histoplasmosis diseminada progresiva (19)(20). Kobayashi et al. describen que los niños mayores de 10 años tenían un HR de 8.4 (IC 1.573-10.223) para presentar IFI pero este estudio no es comparable con el nuestro ya que sólo se incluyeron niños con neoplasia maligna, anormalidades metabólicas, inmunodeficiencias expuestos a quimioterapia, terapia inmunosupresora o trasplante de células madre (20).

Se ha reportado en el periodo neonatal una frecuencia más alta de IFI especialmente candidiasis, este riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacer. En nuestro estudio hubo una proporción de neonatos prematuros considerable 91.8%, de estos 24% prematuros extremos, en otros estudios poblacionales, como el de Blyth et al. se encontró una mayor incidencia de IFI dentro de este grupo de edad al ser comparado con niños mayores (4.4 versus vs 0.9 y 1.8/100.000 en niños mayores) (21) (22). Sin embargo, otras condiciones como la exposición a antibiótico de amplio espectro, la presencia de CVC, la nutrición parenteral y cirugías intrabdominales, son los más relevantes en los neonatos (23)(24). Estos factores estuvieron presentes en casi la totalidad de los neonatos de nuestro estudio. Benjamin et al. en una cohorte prospectiva observacional de recién nacidos de peso extremadamente bajo encontró que los cuatro factores descritos, se asociaron fuertemente con candidiasis invasiva (25).

Dentro de las IFI en el periodo neonatal la mayoría de los pacientes presentaron candidiasis por especies *C. albicans* (70%), seguido por *C. parapsilosis* de forma similar a lo reportado por Santolaya y colaboradores, donde las especies *C. albicans* se aislaron en el 60% de los casos, 40% *C. no albicans* de estas principalmente *C. parapsilosis* en un 24% (26). El sitio de aislamiento más frecuente fue en sangre en el 80%, en porcentaje similar al reportado por Steinbach et al y Hsu et al (80 al 91%) (15) (24).

En el periodo neonatal, solo encontramos un caso de IFI diferente a candidiasis, que fue una infección por *Kodamaea ohmeri* en un paciente prematuro con clínica de enterocolitis y sepsis, la mayoría de reportes de caso son de Asia, algunos en Estados Unidos y Brasil, este es el único caso reportado en Colombia (27). En una serie reportada en India que incluyó 38 pacientes el 78.9% eran neonatos (28). Se han descrito factores de riesgo como prematuridad, enterocolitis, bajo peso, estancia prolongada en UCI, uso previo de antibióticos, dispositivos médicos, neutropenia e inmunosupresión (29).

Fuera de la población neonatal, los factores de riesgo descritos son principalmente los asociados a trastornos de la inmunidad (11)(12)(22)(23)(24) que también fueron comunes en nuestro estudio, resaltando las neoplasias hematológicas, sin embargo, el uso previo de antibióticos de amplio espectro fue el más frecuentemente encontrado en nuestra serie de pacientes, reportándose un porcentaje similar al reportado por Hsu et al. en un estudio de cohorte de 12 años que incluyó 342 pacientes con candidemia aunque para ellos no fue el factor más importante (24). En el estudio Alemán observacional retrospectivo de 10 años realizado por Tragiannidis et al. encontraron que el principal factor asociado a la ocurrencia de candidemia fue también el uso de antibióticos de amplio espectro en la presentación (93%) o dentro de las 2 semanas previas a esta (69.7%) y como segundo factor la presencia de catéter venoso central al igual que en nuestros pacientes pero en mayor porcentaje (17). En neoplasias hematológicas, el riesgo más alto para IFI para estos pacientes reportado en la literatura ocurre en la fase de inducción aproximadamente 10% vs 6% comparado con otras fases de quimioterapia (30)(31) lo que concuerda con los datos obtenidos donde la mitad de los pacientes se encontraba en esta fase.

El estado postoperatorio de cirugía intra – abdominal se encontró como segunda condición de base más común, superando patologías como inmunodeficiencias primarias o adquiridas de manera similar a lo reportado por Steinbach et al. en un estudio prospectivo de 196 pacientes pediátricos y neonatos con candidiasis invasiva en Estados Unidos donde 15% de los pacientes tenían trauma/cirugía en su mayoría de origen gastrointestinal (15). Diferentes estudios en población pediátrica y adultos también lo han reportado como factor de riesgo frecuente para IFI asociado a translocación bacteriana o daño en integridad de la mucosa gastrointestinal (18)(32)(33)(34).

Más de la mitad de los pacientes tuvieron estancia en UCIP que se ha descrito como factor de riesgo independiente para infección por *Candida* spp pero también se asocia con el uso de dispositivos invasivos, nutrición parenteral y uso de medicamentos como antibióticos y corticoides que aumentan la susceptibilidad a contraer candidiasis y aspergilosis, (2)(35).

En cuanto a la desnutrición aguda grave presente en un 12.6% de nuestra población no encontramos reportes de ésta como factor de riesgo en estudios de IFI en pediatría(36), por el contrario en estudios en población adulta se ha descrito como factor de riesgo para aspergilosis invasiva (37) (38).

En cuanto a la etiología de IFI, la candidiasis por fuera del periodo neonatal se presentó en el 50% de los pacientes del estudio, con predominio de especies no albicans 70.8%, las más frecuentes *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, reportándose de igual forma que en otros estudios como el de Rodrigues et al. en Brasil (71% no albicans), y Santolaya en Chile (69.5% no albicans)(26)(39). El sitio de aislamiento microbiológico más frecuente fue en sangre 69% seguido de líquidos no estériles 28%, resultados similares a los encontrados por Mesini et al. en un estudio de

cohorte, al igual que Santolaya y Rodrigues et al. donde el 71% de los aislamientos fueron en sangre (39)(40).

En los pacientes con infección por *Candida* spp la presentación clínica más frecuente fue la sepsis, seguido de ITU e infección intrabdominal, de los pacientes con fungemia el 24.2% presentaron diseminación principalmente a sistema nervioso central, osteoarticular y cardiaca, hallazgos similares a los descritos en la literatura en donde el compromiso meníngeo se observa en 10% de los pacientes con candidemia (principalmente en neonatos), la osteomielitis afecta principalmente la metáfisis femoral y la endocarditis descrita más frecuentemente en pacientes con cardiopatías o neoplasias hematológicas (30)(41). Se encontró un único aislamiento de *C. krusei* en un paciente masculino de 3 años con ITU sin factores de riesgo. Se ha descrito en diferentes trabajos una frecuencia de 2-5% para la especie *C. krusei* con aislamiento principalmente en sangre y líquidos estériles, con resistencia intrínseca al fluconazol (42) (43).

La sensibilidad antifúngica de las especies de *Candida* analizadas es similar a lo reportado en la literatura (10% resistencia a fluconazol). Cabe resaltar que el 13% de los aislamientos de *Candida* spp, no tienen antifungigrama, lo cual es una recomendación actual para todos los aislamientos de esta especie por el aumento progresivo de la resistencia para así definir de forma adecuada la terapia antifúngica definitiva, además teniendo en cuenta que en nuestro medio el fluconazol fue la terapia empírica más usada(24)(43)(44).

El tratamiento de las infecciones por *Candida* spp sigue siendo un reto, con alto porcentaje de fracaso terapéutico, 31% de los pacientes que recibieron tratamiento empírico con fluconazol requirieron cambio de antifúngico a anfotericina B y caspofungina, por fracaso clínico definido como la falta de respuesta clínica a las 72 horas de iniciado el tratamiento antifúngico (32%), fungemia persistente (28%) o resistencia a los antifúngicos (21%), comportamiento similar a lo reportado en otros estudios (15). Los grupos de expertos recomiendan ante fungemia o compromiso clínico grave iniciar tratamiento con medicamentos fungicidas (equinocandinas) como primera línea, más aun teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes tienen condiciones de base graves predominantemente neoplasia hematológica, trasplantes o son neonatos como en este estudio. El fluconazol puede usarse como primera línea en candiduria y cepa sensibles, siempre y cuando haya estabilidad clínica; adicionalmente para tener la opción de dar continuidad al tratamiento antifúngico vía oral si la sensibilidad lo permite (45).

La segunda IFI en frecuencia fue la Aspergilosis en 28.4%. *A. fumigatus* fue la especie más comúnmente aislada, similar a otros reportes de la literatura (16). La presentación clínica más frecuente fue la pulmonar, seguida de sinusitis, hallazgos similares a los reportados en la literatura, donde la neumonía y la rinosinusitis son las manifestaciones más comunes, seguidas del compromiso cerebral. Uno de los pacientes con aspergilosis pulmonar presentó también lesión cutánea, se ha reportado afectación en piel y tejidos blandos en 8-41% generalmente secundario a trauma o diseminación hematógena (30).

La mayoría de los casos fueron aspergilosis probables, sólo se confirmaron en el 6.6% de los casos lo que refleja la limitación diagnóstica que existe y la necesidad de sumar pruebas diagnósticas ante un paciente con alta sospecha clínica teniendo en cuenta los factores de riesgo. La tomografía (TAC) de tórax contrastado o la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y el galactomanan fueron los marcadores complementarios más utilizados, con hallazgos positivos en 82.2% y 68.8% respectivamente, similar a lo encontrado en el trabajo de Ferreras et al. donde en el 74% de los pacientes tenían alteraciones en la TAC de tórax y 63% de los pacientes tenían galactomanano positivo (46)(47).

El voriconazol fue el tratamiento inicial en el 62% de los pacientes seguido por anfotericina B, igualmente como antifúngico definitivo se usó en el 86.6% de los casos, hallazgos correspondientes a lo encontrado en otros estudios y la literatura donde el voriconazol constituye la primera línea de tratamiento en 82% de los casos (47)(48).

La histoplasmosis, se incluyó en el presente estudio ya que, entre las micosis endémicas, ésta tiene el mayor número de casos reportados en el continente americano principalmente en algunas áreas de Estados Unidos, Centro y Sur América. En nuestro estudio se encontró en el 12.7% de los pacientes, la forma diseminada fue la manifestación más frecuente (50%), el compromiso medular se ha observado en el 60-100% de los pacientes en las diferentes series de Argentina y Colombia, en relación con la inmadurez de la respuesta inmune celular principalmente en los menores de dos años, sin embargo en el presente estudio solo fue del 15% (49)(50).

En nuestro estudio, el compromiso meníngeo ocurrió en el 20% de los pacientes, en otros trabajos se ha encontrado frecuencias del 48% y cultivo de LCR positivo hasta 80% de los pacientes, como señalan López et al en un estudio retrospectivo realizado en Colombia de 45 niños con histoplasmosis (49).

A diferencia de aspergilosis, en la mayoría de pacientes con histoplasmosis el diagnóstico fue confirmado, el principal sitio de aislamiento fue del tejido ganglionar, seguido de sangre, LCR y médula ósea, importante resaltar que en el 10% el diagnóstico se realizó por prueba molecular, método que puede ser útil en casos seleccionados, como pacientes con compromiso inmunitario y sospecha de enfermedad diseminada (51).

Entre los marcadores micológicos, la serología fue el de mayor positividad. El antígeno urinario fue positivo en el 40% de los casos, similar a lo descrito en otros estudios. La sensibilidad del antígeno urinario se ha reportado en 81.4% y especificidad del 98.3% (52)(53), siendo una herramienta que debe ser considerada para el diagnóstico de la enfermedad aguda y en pacientes inmunosuprimidos. Entre sus limitaciones está la reacción cruzada en presencia de otras micosis (blastomicosis, peniciliosis, coccidioidomicosis) (54)(55).

Las imágenes diagnósticas también son una herramienta útil a la hora de definir el diagnóstico. Hasta en el 45% de los pacientes con compromiso pulmonar se encontraron hallazgos patológicos en las imágenes diagnósticas lo que se ha observado en otros estudios (54-83%) (49)(50)(56), , los hallazgos más comúnmente encontrados en orden de frecuencia son la linfadenopatía intratorácica principalmente en los pacientes inmunocomprometidos seguido de nódulos pulmonares y consolidaciones lobares (53)(54).

La terapia antifúngica está indicada en pacientes con histoplasmosis diseminada, cerebral y pulmonar con cavitaciones o síntomas moderados a severos, 95% de los pacientes del presente estudio recibieron tratamiento, principalmente anfotericina B (70%) seguido de itraconazol, hallazgos compatibles con los trabajos de Ouellete y colaboradores donde la anfotericina B fue el principal antifúngico durante las primeras 1-2 semanas, seguido por itraconazol durante 12 semanas (53)(55). Se cambió el antifúngico en menos de la mitad de los pacientes, para continuar terapia oral en el 75% de los casos y en un caso por toxicidad, el antifúngico definitivo en la mayoría fue el itraconazol, como en otras series (53)(55). El 5 % de los pacientes no recibieron tratamiento antifúngico ya que presentaron histoplasmosis ganglionar sin antecedente de inmunosupresión.

Entre las limitaciones del estudio son las propias de un estudio retrospectivo, en la cual los registros clínicos pueden contener información errónea e incompleta, algunos de los pacientes pudieron no tener reportes del aislamiento microbiológico y tampoco tener el código diagnóstico actualizado por lo cual se pueden perder del universo de los datos.

En conclusión, las IFI de nuestra cohorte de niños tienen un comportamiento similar a lo reportado en la literatura, principalmente asociado a escenarios de inmunosupresión como aquellos con neoplasias hematológicas, sin embargo, fue muy frecuente el antecedente de uso de antibiótico de amplio espectro y la presencia de catéter venoso central, que pueden ser factores de riesgo modificables en la práctica médica. Las manifestaciones clínicas de las IFI encontradas son heterogéneas e inespecíficas, lo cual representa un reto para el clínico y con frecuencia da lugar al retraso diagnóstico y terapéutico. Para hacer un diagnóstico oportuno es indispensable la suma de criterios y pruebas: la sospecha clínica, los factores de riesgo, imágenes como escanografía en el caso de micosis pulmonares, marcadores micológicos y estudios microbiológicos en muestras adecuadas que incluyan antifungigrama .

Este estudio describe de forma amplia y general datos poblacionales de las IFI en población pediátrica no reportados previamente en Colombia, lo que sirve como base para evaluar la adherencia a guías de diagnóstico y manejo internacionales. Así mismo da pie al desarrollo de investigaciones futuras dirigidas a una comprensión más profunda y específica de estas patologías que contribuyan a mejorar la morbilidad y mortalidad asociada a estas en la población pediátrica.

Anexo 1. Códigos CIE 10 Diagnósticos

Micosis

B205: Enfermedad por VIH, resultante en otras micosis
B431: Absceso cerebral feomicótico
B487: Micosis oportunistas
B488: Otras micosis especificadas
G021: Meningitis por micosis
J172: Neumonía en micosis
M016: Artritis en micosis

Aspergillus spp

B440: Aspergilosis pulmonar invasiva
B441: Otras aspergilosis pulmonares
B447: Aspergilosis Diseminada
B448: Otras formas de aspergilosis
B449: Aspergilosis no especificada

Candida spp

B371: Candidiasis pulmonar
B374: Candidiasis de otras localizaciones urogenitales
B375: Meningitis debida a *Candida*
B376: Endocarditis debida a *Candida* (I398)
B377: Septicemia debida a *Candida*
B378: Candidiasis de otros sitios
B379: Candidiasis no especificada
P375: Candidiasis neonatal

P. jiroveci

B206: Enfermedad por VIH, resultante en neumonía por *P. carinii*

Criptococcus spp

B450: Criptococosis pulmonar
B451: Criptococosis cerebral
B452: Criptococosis cutánea
B453: Criptococosis ósea
B457: Criptococosis diseminada
B458: Otras formas de Criptococosis
B459: Criptococosis, no especificada

Histoplasma spp

B390: Infección pulmonar aguda por *H. capsulatum*
B391: Infección pulmonar crónica por *H. capsulatum*
B392: Infección pulmonar por *H. capsulatum*, sin otra especificación
B393: Infección diseminada por *H. capsulatum*
B394: Histoplasmosis debida a *H. capsulatum*, sin otra especificación
B399: Histoplasmosis, no especificada

Mucor spp

B460: Mucormicosis pulmonar
B461: Mucormicosis rinocerebral
B462: Mucormicosis gastrointestinal
B463: Mucormicosis cutánea
B464: Mucormicosis diseminada
B465: Mucormicosis, sin otra especificación

Anexo 2. Criterios de la EORTC y MSG para el diagnóstico de IFI probable, excepto micosis endémicas
Factores del huésped
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de < 500 neutrófilos/mm³ durante más de 10 días • Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos • Corticoides a dosis de ≥ 0,3 mg/kg/día (equivalentes a prednisona) durante > de 3 semanas • Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab o análogos nucleósidos durante los 3 meses previos • Inmunodeficiencia grave congénita (IDSC, enfermedad granulomatosa crónica)
Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior: Presencia de 1 de los 3 signos en el TAC torácico: <ul style="list-style-type: none"> – Lesión densa bien definida con o sin signo del halo – Signo de la media luna (<i>air crescent sign</i>) – Cavitación • Traqueobronquitis: <ul style="list-style-type: none"> – Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras observadas en broncoscopia - Infección sinonasal • Imagen de sinusitis más 1 de los 3 signos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Dolor agudo localizado – Úlcera nasal con escara negruzca – Invasión ósea, incluida la órbita • Infección del SNC: <ul style="list-style-type: none"> – 1 de los 2 signos: <ul style="list-style-type: none"> - Lesiones focales en la radiología - Refuerzo meníngeo en la RMN o TAC • Candidiasis diseminada: <ul style="list-style-type: none"> – Uno de los 2 hallazgos después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas: <ul style="list-style-type: none"> - Pequeños abscesos (en ojo de buey) en hígado o bazo - Exudados retinianos
Criterios micológicos
<p>Tests directos (citología, examen microscópico directo, cultivos) Hongos filamentosos en esputo, LBA, cepillado bronquial o aspirado sinusal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tests indirectos (detección de Ag o constituyentes de la pared celular) <p>Aspergilosis: galactomanano + en plasma, suero, BAL o LCR IFI (excepto criptocosis y zigomicosis): β glucano + en suero</p>
Términos
<p>IFI: infecciones causadas por levaduras o mohos que producen compromiso sistémico Neutropenia profunda: RAN < 100 céls/mm³. Caso confirmado: evidencia de levaduras u hongo filamentoso por tinción y/o cultivo en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica. Caso probable: factor del hospedero más criterios clínicos y criterio micológico. Caso posible: factor del hospedero más criterios clínicos sin criterio micológico.</p>

Anexo 2. Criterios de la EORTC y MSG para IFI confirmada excepto para micosis endémicas		
Análisis y especimen	Mohos	Levaduras
Análisis microscópico: material estéril	Histopatológico, citopatológico o examen microscópico directo de un especimen obtenido por aspiración con aguja o biopsia en el cual las hifas o formas similares a levaduras melanizadas son vistas asociadas a daño tisular asociado	Histopatológico, citopatológico o examen microscópico directo de un espécimen obtenido por aspiración con aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril mostrando levaduras
Cultivo de material estéril	Recuperación de un moho o "levadura negra" por cultivo de una muestra obtenida por procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal consistente con un proceso infeccioso, excluyendo LBA, muestra de cavidad de seno craneal y orina.	Recuperación de levaduras por cultivo de muestra obtenida de un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril mostrando una anomalía clínica o radiológica consistente con proceso infeccioso.
Sangre	Hemocultivo con crecimiento de moho en contexto de un proceso infeccioso compatible	Hemocultivo con crecimiento de levaduras (<i>Cryptococcus</i> o <i>Candida spp.</i>) u hongos similares a levaduras (<i>Trichosporon spp.</i>)
Análisis serológico: LCR	No aplica	Antígeno para <i>Cryptococcus spp</i> en LCR indica infección diseminada

Anexo 3. Criterios de la EORTC y MSG para el diagnóstico de micosis endémicas

Micosis endémica confirmada

En un huésped con una enfermedad compatible con una micosis endémica 1 de los siguientes:

- Recuperación en un cultivo de un espécimen obtenido de un sitio afectado o de sangre
- Demostración histopatológica o microscópica directa de formas morfológicas apropiadas con una apariencia verdaderamente distintiva y característica de hongo dimórfico como las esférulas de *Coccidioides spp*, levaduras en crecimiento de base ancha y paredes gruesas de *Blastomyces dermatitidis*, las células en levadura múltiple de *Paracoccidioides brasiliensis* y en caso de histoplasmosis la presencia de levaduras intracelulares características en un fagocito en un extendido de sangre periférica o en macrófagos de tejido.
- Para coccidiomicosis, demostración de anticuerpo coccidioidal en LCR o un aumento en 2 diluciones medido en 2 muestras de sangre consecutivas analizadas simultáneamente en el contexto de un proceso infeccioso
- Para paracoccidiomicosis, demostración en 2 muestras consecutivas de suero de bandas de precipitina paracoccidioidina en el contexto de proceso infeccioso.

Micosis endémica probable

Presencia de un factor del huésped incluyendo, pero no limitado a los especificados en la tabla de IFI más un cuadro clínico consistente con micosis endémica y evidencia micológica como un antígeno positivo para Histoplasma en orina, sangre o LCR.

Bibliografía

1. Steinbach WJ, Fisher BT. International Collaborative on Contemporary Epidemiology and Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(1):2017–8.
2. 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):1–8.
3. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1321–7.
4. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-De-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6(1):23–34.
5. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. 2019;(Xx):1–10.
6. Colombo AL, Tobn A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011;49(8):785–98.
7. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al. Histoplasmosis: Results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica.* 2011;31(3):344–56.
8. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: A 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):162–9.
9. Pana ZD, Vikelouda K, Roilides E. Diagnosis of invasive fungal diseases in pediatric patients. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet].* 2016;14(12):1203–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2016.1242413>
10. Ramos Amador J, Francisco L, Daoud Z. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. *Rev Española Quimioter.* 2016;29(1):59–65.
11. Groll AH. Efficacy and safety of antifungals in pediatric patients. *Early Hum Dev [Internet].* 2011;87(SUPPL.):S71–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.01.016>
12. Alvarez-Moreno CA, Cortes JA, Denning DW. Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi.* 2018;4(2):1–13.
13. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL. Infecciones micóticas del torrente sanguíneo en hospitales de tercer nivel en Colombia. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(2):74–8.
14. Cao JH, Li GH. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Chinese J Infect Chemother.* 2008;8(5):321–4.
15. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I,

- et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1252–7.
16. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, et al. A Prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):313–22.
 17. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Müller V, Hoernig-Franz I, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(2):28–31.
 18. Kishimoto K, Kasai M, Kawamura N, Ito Y, Yoshida M, Hasegawa D, et al. Clinical features in proven and probable invasive fungal disease in children and adolescents at a pediatric referral center: a 5-year experience. *World J Pediatr* [Internet]. 2019;15(3):270–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00259-x>
 19. Hoda Badr, Cindy L. Carmack, Deborah A. Kashy, Massimo Cristofanilli and TAR. NIH Public Access. *Bone*. 2011;23(1):1–7.
 20. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The Clinical Feature of Invasive Fungal Infection in Pediatric Patients With Hematologic and Malignant Diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(12):886–90.
 21. Arsenault AB, Bliss JM. Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. *Curr Fungal Infect Rep*. 2015;9(4):246–52.
 22. Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123(5):1360–8.
 23. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):319–24.
 24. Hsu JF, Lai MY, Lee CW, Chu SM, Wu IH, Huang HR, et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–11.
 25. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):222–6.
 26. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of candida bloodstream infections in Chile. *PLoS One*. 2019;14(3):1–12.
 27. Vivas R, Beltran C, Munera MI, Trujillo M, Restrepo A, Garcés C. Fungemia due to *Kodamaea ohmeri* in a young infant and review of the literature. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2016;13:5–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2016.06.001>
 28. Chakrabarti A, Rudramurthy SM, Kale P, Hariprasath P, Dhaliwal M, Singhi S, et al. Epidemiological study of a large cluster of fungaemia cases due to *Kodamaea ohmeri* in an Indian tertiary care centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2).
 29. Shang ST, Lin JC, Ho SJ, Yang YS, Chang FY, Wang NC. The Emerging

- Life-threatening Opportunistic Fungal Pathogen *Kodamaea ohmeri*: Optimal Treatment and Literature Review. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2010;43(3):200–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60032-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60032-1)
30. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(1):S12–21.
 31. Mycoses ID. Patients and methods. *Acta Orthop*. 1984;55(S209):32–42.
 32. Patterson L, McMullan R, Harrison DA. Individual risk factors and critical care unit effects on Invasive *Candida* Infection occurring in critical care units in the UK: A multilevel model. *Mycoses*. 2019;62(9):790–5.
 33. Sung L, Buxton A, Gamis A, Woods WG. With Acute Myeloid Leukemia : a Report From the. 2015;34(1):1–15.
 34. Klingspor L, Saaedi B, Ljungman P, Szakos A. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: A retrospective observational study from a single centre (2005-2009). *Mycoses*. 2015;58(8):470–7.
 35. Vogiatzi L, Iliá S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vassilopoulou M, Sdougka M, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: A nationwide study. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2188–95.
 36. Walson JL, Berkley JA. The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):231–6.
 37. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg*. 2004;59(5):251–7.
 38. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The Impact of Culture Isolation of *Aspergillus* Species: A Hospital-Based Survey of Aspergillosis . *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1824–33.
 39. Rodrigues LS, Motta FA, Picharski GL, Vasconcelos TM, Ricciari MC, Dalla-Costa LM, et al. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Med (United States)*. 2019;98(23).
 40. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2013;30(3):158–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.06.002>
 41. Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: Update on current guidelines. *Mycoses*. 2015;58(1):10–21.
 42. Sadeghi G, Ebrahimi-Rad M, Mousavi SF, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. *J Mycol Med* [Internet]. 2018;28(1):51–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.12.008>
 43. Tsai MH, Hsu JF, Yang LY, Pan Y Bin, Lai MY, Chu SM, et al. Candidemia due to uncommon *Candida* species in children: new threat and impacts on outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-33662-x>

44. Arendrup MC, Maiken VII, Arendrup C, Fuursted K, Gahrn- B, Jensen IM, et al. *Candida* and *Candidaemia* Susceptibility and Epidemiology. 2011;1–32.
45. Tagliaferri E, Menichetti F. Treatment of invasive candidiasis: Between guidelines and daily clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(6):685–9.
46. Vrioni G, Theodoridou K, Tsiamis C, Mavrouli M, Kapsimali V, Rigopoulos D, et al. Use of Galactomannan Antigen and *Aspergillus* DNA Real-time Polymerase Chain Reaction as Routine Methods for Invasive Aspergillosis in Immunosuppressed Children in Greece. *Clin Ther* [Internet]. 2018;40(6):918–924.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.05.002>
47. Ferreras-Antolín L, Sharland M, Warris A. Management of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6S Suppl 1):2–6.
48. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(9):1096–113. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.019>
49. López LF, Valencia Y, Tobón ÁM, Velásquez O, Santa CD, Cáceres DH, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol*. 2016;54(7):677–83.
50. Voto C, Guadalupe Pérez M, Gómez S, Epelbaum C, Sarkis C, Santos P, et al. Histoplasmosis in Argentina: case series in children. *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(1):34–6.
51. Elorza M, Atehortúa S, Garcés C, Restrepo A, Trujillo M. Disseminated histoplasmosis in immunocompetent children: Two-case report and literature review. *Infectio* [Internet]. 2011;15(3):191–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=es
52. Fandiño-Devia E, Rodríguez-Echeverri C, Cardona-Arias J, Gonzalez A. Antigen Detection in the Diagnosis of Histoplasmosis: A Meta-analysis of Diagnostic Performance. *Mycopathologia*. 2016;181(3–4):197–205.
53. Ouellette CP, Stanek JR, Leber A, Ardura MI. Pediatric histoplasmosis in an area of endemicity: A contemporary analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(5):400–7.
54. Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Children. *Indian Pediatr*. 2019;56(3):229–36.
55. Yeoh DK, Butters C, Curtis N. Endemic Mycoses in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6S Suppl 1):S52–9.
56. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira F de M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(4):172–7.