

## NOVEDADES EN LA EPIDEMIOLOGIA Y EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS EN NIÑOS

Dr. Hugo Paganini

### INTRODUCCION

Durante las últimas dos décadas se ha observado un aumento en la frecuencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI)<sup>1</sup>. Este incremento estuvo directamente relacionado a un ascenso en el número de pacientes con enfermedades de base inmunosupresoras como el cáncer, trasplantedos de médula ósea y de órganos sólidos, inmunodeficiencias congénitas, infectados por el VIH y de recién nacidos prematuros<sup>2</sup>. De la misma manera el incremento en la indicación de tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia o el uso de corticoides fueron factores importantes que determinaron este aumento. La morbimortalidad de los niños con IFI es considerable<sup>3,4</sup>.

Si bien *Candida albicans* es el patógeno que más frecuentemente se aísla en niños con IFI, la aparición de cepas de *Candida* diferentes de *C. albicans*, *Aspergillus* spp y recientemente de *Zygomycetes*, dan un nuevo marco epidemiológico a las IFI en la actualidad<sup>1,5-7</sup>.

En los últimos años aumentó en un 30% el número de fármacos antifúngicos disponibles<sup>8</sup>. La generación de más y mejores drogas permitió perfeccionar la terapia de estas infecciones<sup>9</sup>.

### Novedades Epidemiológicas

Es bien conocido que *Candida* spp (particularmente *C. albicans*) es el patógeno fúngico oportunista que con mayor frecuencia causa infección en la población (72 a 228 por millón de personas), seguido por *Cryptococcus neoformans* (30 a 66 por millón) y por *Aspergillus* spp (especialmente *A. fumigatus*) (12 a 34 por millón)<sup>1,10,11</sup>. Dentro de otros agentes oportunistas que han aparecido en los

últimos años figuran especies diferentes a *Candida albicans* y a *Aspergillus fumigatus*, *Trichosporum* spp, *Rhodotorula* spp, *Zygomycetes* (*Fusarium* y *Scedosporium* spp) y una amplia gama de hongos dermatiáceos<sup>1,12,13</sup>.

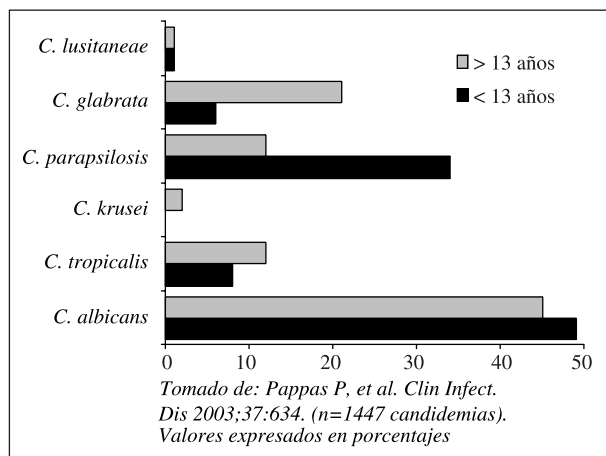
### 1. *Candida* spp

*Candida* spp es el patógeno fúngico oportunista más frecuente. Es responsable del 8 a 10% de las infecciones sistémicas nosocomiales<sup>14</sup> y se estima que en Estados Unidos produce entre 6 y 23 infecciones por cada 100.000 personas anualmente<sup>15</sup>. Su incidencia aumentó un 207% entre el año 1979 y el 2000, produce una mortalidad asociada a la infección del 13%, prolonga la estadía de los pacientes en los hospitales entre 3 y 30 días y ocasiona costos en salud significativos<sup>1</sup>. En Estados Unidos se estima que el gasto anual por estas infecciones llega a 1 billón de dólares<sup>16</sup>. En nuestro hospital pudimos calcular el costo asociado a las candidemias en el año 2000. Cuando la infección se adquirió en áreas de CIM el costo de la misma era de 12.778,64 \$ y si la infección se contraía en UCI el gasto asociado a la infección era de 21.523,64 \$ (17)

De las más de 100 especies de *Candida*, un 90-100% de las infecciones mucosas y entre el 50 y 70% de las candidemias son causadas por *C. albicans*<sup>1,2,18</sup>. Ésta y otras cuatro especies (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*) dan cuenta del 95 al 97% de las candidemias<sup>1</sup>. Otras especies menos frecuentes son: *C. guillermontii*, *C. lusitanae* y *C. rugosa* entre otras (Figura 1). En los últimos años se ha observado un descenso en la frecuencia de las infecciones por *C. albicans* (44% en Latinoamérica y 62% en Europa)<sup>19</sup> y un incremento de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Este fenómeno se vio más marcada-

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

mente en adultos, en áreas de Terapia Intensiva y en pacientes con tratamiento con imidazólicos previamente<sup>1</sup>. En el Hospital Juan P. Garrahan, en un estudio publicado en el año 2002, el 50% de las candidemias fueron causadas por *C. albicans*<sup>20</sup>.



**Figura 1:** Incidencia comparativa de *Candida* spp en niños menores de 13 años y mayores de esa edad.

*C. parapsilosis* es la segunda en frecuencia luego de *C. albicans*. Su frecuencia aumentó entre un 14 y 20% en Latinoamérica<sup>19</sup>. Este patógeno causa infección de los catéteres, afecta con mayor frecuencia a recién nacidos y se transmite especialmente por las manos del personal de la salud<sup>21-23</sup>.

En Latinoamérica sólo un 4 a 6% de las infecciones sistémicas son causadas por *C. glabrata* a diferencia de un 22% en Estados Unidos<sup>1</sup>. Esta especie de *Candida* es resistente a los antifúngicos de uso habitual y el riesgo de adquirirla aumenta en los gerontes<sup>24</sup>.

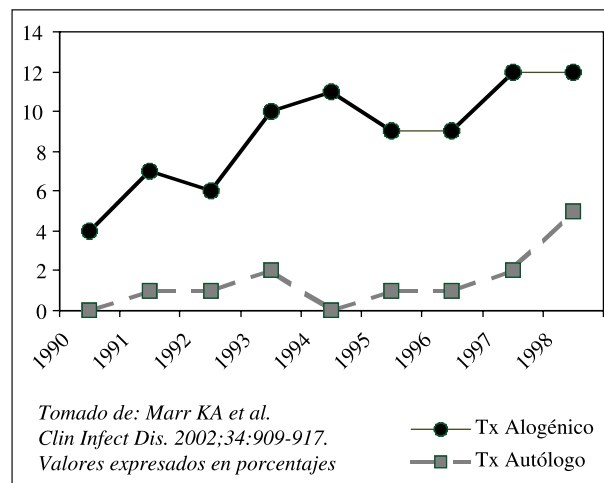
*C. tropicalis* es una especie que prevalece en los pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico. El uso de profilaxis con antifúngicos, particularmente los sometidos a trasplantes de médula ósea está dirigido a prevenir las infecciones por este patógeno y por *C. albicans*<sup>25</sup>.

*C. krusei* es poco frecuente. Presenta la particularidad de tener resistencia innata a los imidazólicos. El uso diseminado de fluconazol favoreció su aparición<sup>26</sup>. En nuestra experiencia personal, en áreas donde se utiliza este fármaco frecuentemente como profilaxis, no se ha observado una emergencia de este patógeno (Paganini H, datos personales no publicados).

## 2. Aspergillus spp.

Las especies de *Aspergillus* producen infección severa en pacientes inmunocomprometidos. Desde el año 1980 se ha registrado un incremento del 357% en su frecuencia de aparición<sup>6</sup>. Existen más de 19 especies, de las cuales las de importancia clínica son: *Aspergillus fumigatus*, *As-*

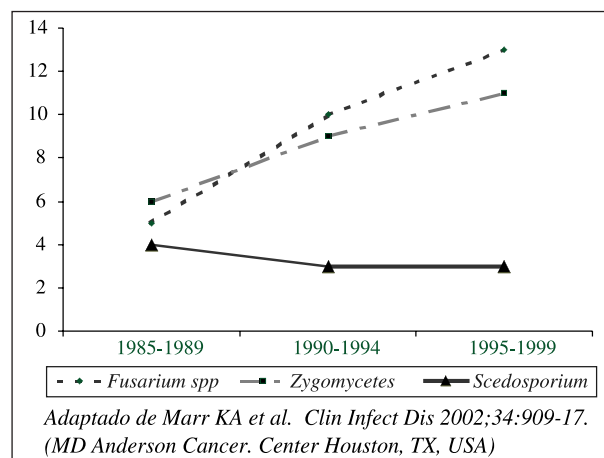
*pergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*<sup>6</sup>. Estos patógenos se encuentran en el aire, el suelo, las plantas, el agua y desde allí infectan a pacientes susceptibles. Los niños con cáncer y transplantados de médula ósea son los que mayormente se afectan<sup>27</sup> (Figura 2). Causa alta mortalidad, llegando al 62% dentro de los primeros 3 meses de diagnosticada la infección<sup>28</sup>.



**Figura 2:** Incidencia comparativa de *Aspergillus* spp en pacientes con Transplante alogénico y autólogo de Médula ósea.

## 3. Otros hongos filamentosos

En un estudio retrospectivo realizado durante 15 años en el Fred Hutchinson Cancer Research Center, en Seattle, Estados Unidos, sobre 5.589 pacientes se pudo comprobar que los Zygomycetes, *Fusarium* spp y *Scedosporium* spp, fueron los hongos filamentosos diferentes de *Aspergillus* más frecuentes (Figura 3)<sup>29</sup>.



**Figura 3:** Incidencia de infecciones causadas por Zygomycetes en pacientes transplantados de médula ósea.

Los Zygomycetes son una clase de hongos que viven en la naturaleza ampliamente distribuidos en el suelo y se transmiten por vía aérea<sup>30</sup>.

Las especies que más comúnmente afectan al ser humano son *Mucor* y *Rhizopus* spp. Menos frecuentemente *Absidia*, *Rhizomucor*, *Saksenaee* y *Apophysomyces* spp<sup>31,32</sup>. Los huéspedes susceptibles (diabetes, tratamiento con esteroides, cáncer, trasplantes de órganos sólidos, tratamiento con deferoxamina, infección por el VIH, traumatismos, quemaduras y desnutrición) adquieren estas infecciones con mayor frecuencia<sup>30</sup>. Afectan los senos paranasales, la órbita y el cerebro, los pulmones, la piel y menos frecuentemente el tracto gastrointestinal<sup>31</sup>.

Raramente causan infecciones (1,7 infecciones por millón de personas)<sup>6</sup>, pero en los últimos años se ha observado un incremento significativo en la tasa de infección, particularmente en los centros donde se utiliza masivamente el voriconazol (Figura 3)<sup>1,6</sup>.

*Fusarium* spp afecta preferentemente a niños con cáncer o con trasplante de médula ósea. Las especies más frecuentes son *Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani* y *Fusarium oxysporum*<sup>33</sup>. Producen infecciones diseminadas con compromiso cutáneo y sistémico. Un 75% de los pacientes afectados tienen los hemocultivos positivos<sup>34</sup>. Curan con alta mortalidad (sólo un 13 a 21% de sobrevivida a los 90 días de diagnosticada la infección)<sup>1</sup> y presentan el problema adicional de ser resistentes a la mayoría de los agentes antifúngicos disponibles.

*Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* son las especies más frecuentes de *Scedosporium* que afectan a los seres humanos<sup>35</sup>. *S. apiospermum* es causa de micetoma, pero además produce infecciones severas como endoftalmítis, sinusitis, neumonía, endocarditis, meningitis, osteomielitis y artritis en pacientes predispuestos<sup>36</sup>. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con las infecciones causadas por *Aspergillus* spp, ya que *S. apiospermum* es resistente a la anfotericina B<sup>1,6</sup>. *S. prolificans* causa infección de piel y partes blandas en pacientes sanos e infecciones diseminadas en huéspedes inmunocomprometidos. Son hongos multirresistentes y su tratamiento es dificultoso. La tasa de mortalidad en niños con trasplante de médula ósea llega al 70%<sup>37</sup>.

### Sensibilidad a los Antifúngicos

La resistencia a los antifúngicos puede dividirse en intrínseca (cuando la misma está presente sin haber estado expuesto previamente a los antifúngicos) o secundaria, cuando ya ha habido exposición a los antifúngicos<sup>6</sup>.

En la actualidad las pruebas de sensibilidad "in vitro" para los antifúngicos de *Candida* spp están bien estandarizadas y se pueden comparar las mismas a las pruebas de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias<sup>6</sup>. Existen kits comer-

ciales disponibles para la determinación de la resistencia a los antifúngicos en *Candida* spp. No ocurre lo mismo para hongos filamentosos, donde los resultados de los test de sensibilidad deberán interpretarse en forma cuidadosa y conjugándolos con los signos clínicos del paciente<sup>38</sup>.

En los últimos años se ha producido un gran desarrollo de nuevas drogas antifúngicas. La sensibilidad a los antifúngicos de las especies de hongos mencionadas precedentemente varía en forma considerable de acuerdo a la droga que se considere. En líneas generales, la anfotericina B sigue siendo la droga de elección para el tratamiento de las infecciones fúngicas en niños, debido a su amplio espectro de acción<sup>1,6,8</sup>.

La mayoría de las especies de *Candida* son sensibles a anfotericina B, imidazólicos y equinocandinas. Es importante resaltar que *C. krusei* es naturalmente resistente a fluconazol, que *C. lusitaneae* lo es a la anfotericina B y que *C. glabrata* presenta una sensibilidad dispar frente a fluconazol e itraconazol. *C. parapsilosis* tiene una sensibilidad variable a las equinocandinas (Tabla 1)<sup>1,11,13</sup>.

**TABLA 1: SENSIBILIDAD A LOS ANTIFUNGICOS DE CANDIDA SPP.**

Especie	AnB	F	I	V	P	An	Caspo	Mica
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	+
<i>C. lusitaneae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+

**AnB:** Anfotericina B, **F:** Fluconazol, **I:** Itraconazol, **V:** Voriconazol, **P:** Posaconazol, **An:** Anidulafungina, **Caspo:** Caspofungina, **Mica:** Micafungina.  
 (+): buena actividad, (+/-): actividad variable, (-): sin actividad. Adaptado de (8).

En el caso *Aspergillus* spp, debe enfatizarse su resistencia al fluconazol. La mayor parte de las cepas son sensibles a la acción de anfotericina B, otros imidazólicos diferentes a fluconazol y a las equinocandinas (Tabla 2)<sup>1,13</sup>.

En el caso de los hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus* spp la sensibilidad a los antifúngicos es mucho más variable. Cabe destacar la alta tasa de resistencia de *Fusarium* spp a equinocandinas y a fluconazol e itraconazol, y su regular sensibilidad frente a la anfotericina B. Los zygomycetes reportan una sensibilidad variable a la anfotericina y buena sensibilidad para posaconazol. Por último las especies de *Scedosporium* tienen buena sensibilidad para voriconazol y posaconazol (Tabla 2)<sup>32-37</sup>.

### Nuevos antifúngicos de acción sistémica

Los agentes antifúngicos utilizados para el tratamiento de las IFI se pueden clasificar en di-

ferentes grupos donde se destacan los poliénicos, la anfotericina B (AnB) de formulación lipídica, los imidazólicos y las equinocandinas (Tabla 3)<sup>1,8</sup>.

**TABLA 2: SENSIBILIDAD A LOS ANTIFUNGICOS DE HONGOS FILAMENTOSOS.**

Especie	AnB	F	I	V	P	An	Caspo	Mica
<i>A. flavus</i>	+/-	-	+	+	+	+	+	+
<i>A. fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>A. niger</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Fusarium spp</i>	+/-	-	-	+	+	-	-	-
Zygomycetes	+/-	-	-	-	+	-	-	-
<i>S. apiospermum</i>	+/-	-	+/-	+	+	-	-	-
<i>S. prolificans</i>	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-

**AnB:** Anfotericina B, **F:** Fluconazol, **I:** Itraconazol, **V:** Voriconazol, **P:** Posaconazol, **An:** Anidulafungina, **Caspo:** Caspofungina, **Mica:** Micafungina.  
(+): buena actividad, (+/-): actividad variable, (-): sin actividad. Adaptado de (8).

**TABLA 3. ANTIFUNGICOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE IFI EN NIÑOS.**

<b>1) Antibióticos poliénicos:</b>
• Desoxicolato de anfotericina B.
• Anfotericina liposomal.
• Anfotericina en dispersión coloidal.
• Anfotericina en complejo lipídico.
<b>2) Imidazólicos</b>
• Ketoconazol.
• Fluconazol.
• Itraconazol.
• Voriconazol.
• Posaconazol *.
<b>3) Equinocandinas</b>
• Caspofungina.
• Micafungina.
• Anidulafungina *.
<b>4) Análogo nucleósido.</b>
• Flucitosina *.
* No disponible en la Argentina.

La AnB es un antibiótico poliénico que ha permanecido desde la década del '50 como el antifúngico de elección para el tratamiento de las IFI. Actúa uniéndose al ergosterol, componente fundamental de la pared del hongo, produciendo alteración de la membrana y generando posteriormente cambios osmóticos en el interior de la célula fúngica con la consiguiente muerte del hongo<sup>8</sup>. Tiene un amplio espectro de acción y presenta resistencia primaria para algunos hongos: *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Trichosporon spp* y *Candida lusitaneae*<sup>39</sup>.

Se la recomienda para el tratamiento de la IFI en niños como primera elección a una dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg/día, EV en una infusión de 2 a 4 horas aproximadamente. Se presenta como AnB desoxicolato (AnBdx) y debe administrarse en forma lenta y con medicación acompañante para disminuir los efectos adversos relacionados con la in-

fusión (ej. Corticoides, paracetamol, difenhidramina, etc)<sup>1,38</sup>.

Con frecuencia, presenta nefrotoxicidad. La alteración de la función del túbulo renal y la hipokalemia concomitante son las prevalentes en niños. El efecto adverso es generalmente reversible con la suspensión de la administración del medicamento<sup>38</sup>. Los efectos adversos relacionados con la infusión son en ocasiones, importantes: fiebre, escalofríos, hipotensión, rash, flebitis, etc<sup>1,38</sup>.

La aparición de nuevas especies de hongos y la toxicidad que presenta AnBdx hicieron que se produjera un amplio desarrollo de fármacos antifúngicos que solucionaran estos problemas.

### 1. AnB en formulación lipídica

La AnB en formulación lipídica es una nueva forma de AnB que posee la característica diferencial de disponer la AnB sobre lípidos en diferentes estados. Se distinguen tres formas farmacéuticas: 1) AnB en dispersión coloidal, 2) AnB en complejo lipídico y 3) AnB liposomal. Cada una de ellas presenta características particulares<sup>39</sup>.

La AnB de dispersión coloidal contiene colesterol sulfato en forma equimolecular con AnB dispuestas en partículas de dispersión coloidal. Presenta menor tasa de efectos adversos a nivel renal que la AnBdx. Ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de infecciones fúngicas documentadas como para el uso empírico en pacientes con neutropenia y fiebre<sup>39,40</sup>. La dosis recomendada para niños es entre 3 y 4 mg/kg/día, EV (concentración para la infusión de 0.6 mg/ml, a un ritmo de infusión de 1 mg/kg/hora) durante 2 horas de infusión. La dosis puede aumentarse en situaciones clínicas particulares<sup>39,40</sup>.

La AnB en complejo lipídico contiene AnB y lípidos en una proporción de 7:3. Al igual que la anterior presenta mucha menor toxicidad que la AnBdx y ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de IFI de niños. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día EV<sup>39,41</sup>.

La AnB liposomal es una forma farmacéutica que dispone una molécula de AnB por cada 9 moléculas de lípidos (liposoma). Es la droga más ensayada en niños y adultos, donde ha demostrado alta eficacia para el tratamiento de IFI, con baja tasa de efectos adversos en comparación con AnBdx<sup>42-44</sup>. La dosis recomendada para niños es de 1 a 2 mg/kg/día, EV durante 2 horas de infusión<sup>39,44</sup>.

Si bien estas formulaciones han mejorado en forma sensible la incidencia de efectos adversos y el tratamiento de alguna forma clínica de IFI, su costo es muy alto por lo que se las reserva para casos especiales: 1) IFI sin respuesta adecuada a AnBdx, 2) toxicidad manifiesta a AnBdx, 3) administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (ej. Ciclosporina) y 4) insuficiencia renal<sup>39</sup>.

## 2. Imidazólicos

Diversos compuestos conforman este grupo. Dentro de los clásicos el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol son los más frecuentemente utilizados. Son medicamentos que se administran por vía oral con buena disponibilidad y que presentan un espectro antifúngico especialmente dirigido a *Candida* spp<sup>45</sup>. El itraconazol es activo frente a especies de *Aspergillus*. Con su utilización en forma diseminada ha aparecido resistencia en algunas especies como *C. albicans* (poco frecuente), *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. norvegensis* y *C. inconspicua*<sup>8,39,45</sup>.

Recientemente han aparecido nuevas drogas pertenecientes a este grupo. El voriconazol es un antifúngico que se puede administrar por vía oral y endovenosa. Presenta buena acción frente a *Candida* spp y *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp y *S. apiospermum*<sup>8</sup>. La acción frente a *S. prolificans* es variable. Fue licenciado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de la aspergilosis y como uso empírico en pacientes con neutropenia y fiebre<sup>38,46,47</sup>. Es un medicamento que presenta una muy buena biodisponibilidad oral, se une un 58% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza a nivel hepático para ser eliminado por vía renal<sup>8,46</sup>. Su vida media es de 6 horas. Sus efectos adversos más frecuentes son: alteración del metabolismo hepático, hipokalemia e hipomagnesemia, rash y trastornos de la visión (fotopsia y alteración de la agudeza visual)<sup>8,48</sup>. Se recomienda su dosaje en sangre para mantener una concentración sérica entre 2 y 6 µg/ml<sup>8</sup>. La experiencia clínica con su uso en niños no es amplia, igualmente es la droga de elección para el tratamiento de las infecciones clínicas y microbiológicamente documentadas por *Aspergillus* spp<sup>48</sup>. La dosis varía entre 6 y 10 mg/kg/día ya se administre la misma por vía EV o VO cada 12 horas.

El posaconazol es un triazol, que fue aprobado para su administración profiláctica en pacientes inmunocomprometidos, para el tratamiento de la candidiasis esofágica y para uso compasivo en infecciones fúngicas graves<sup>49</sup>. Su experiencia en niños es limitada<sup>8</sup>. Presenta un espectro antifúngico semejante al del voriconazol. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%, se metaboliza en el hígado y se elimina por materia fecal. Su vida media es de 25 horas<sup>48,49</sup>. Es bien tolerada y su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad<sup>49</sup>. Se dispone en forma de jarabe (40 mg/ml) y se sugiere una dosis de 200 mg cada 8 horas por vía oral<sup>38</sup>.

## 3. Equinocandinas

Estas nuevas drogas antifúngicas ejercen su acción inhibiendo la síntesis de 1,3-β-D glucano de la pared celular del hongo produciendo la pérdida de integridad de la membrana y la lisis del patógeno<sup>38,50</sup>. Hasta el momento se dispone de tres

equinocandinas: Caspofungina, anidulafungina y micafungina. Su espectro de acción es semejante y son drogas fungicidas. Presentan buen nivel de acción frente a *Candida* spp (excepto para *C. parapsilosis* donde su acción es variable) y *Aspergillus* spp. No actúan frente a *Cryptococcus neoformans*, su acción es variable frente a *Histoplasma* spp y no tienen acción frente a *Scedoporum* spp, *Fusarium* spp y Zygomycetes<sup>8</sup>.

Se administran por vía parenteral, presentan alta unión a las proteínas plasmáticas (99%), se metabolizan a nivel hepático (salvo anidulafungina) y se eliminan por materia fecal (caspofungina lo hace por orina). La vida media es larga (entre 15 y 30 horas). Son medicamentos que presentan muy pocos efectos adversos asociados<sup>8</sup>. Uno para destacar es la reacción histamínica (calor, rubor, sudoración) con la administración rápida del medicamento<sup>38,50-52</sup>. Se han licenciado para su uso en candidiasis, aspergilosis y el tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia y fiebre<sup>52</sup>. En niños se ha reportado buena experiencia con el uso de estas drogas<sup>50-52</sup>. Se recomienda la utilización de 50 mg/m<sup>2</sup> para caspofungina, 1,5-3 mg/kg/dosis como dosis inicial para la anidulafungina y luego continuar con 0,75-1,5 mg/kg/día y para la micafungina una dosis de 1-4 mg/kg/día. Todas se deben administrar en forma parenteral y cada 24 horas<sup>50-53</sup>.

## Comentario final

Las IFI se presentan con frecuencia en niños, particularmente en inmunocomprometidos. En los últimos años han acontecido cambios epidemiológicos que tienen que ver con la frecuencia y la tasa de resistencia a los antifúngicos en este tipo de infecciones. Se ha producido un gran desarrollo en nuevos fármacos antifúngicos de acción sistémica que sin duda producirán un impacto beneficioso en el tratamiento de las IFI en pediatría. Deberá hacerse un uso juicioso y racional de estos medicamentos para no producir un impacto importante en la sensibilidad de los hongos a los antifúngicos en las instituciones y evitar gastos en salud innecesarios.

## REFERENCIAS

1. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43:S3-14.
2. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
3. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, et al. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2001;32:1319-24.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
5. De Pauw B, Wlasek TYJ, Donnelly P, et al. Revised definition 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 Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.

6. Alexander B, Pfaller MA. Contemporary tools of the diagnosis and management of invasive mycosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S15-27.
7. Menningk.-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
8. Dodds Ashely ES, Lewis R, Lewus JS, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28-39.
9. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
10. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, et al. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002;5:26-34.
11. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1232-9.
12. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41:521-6.
13. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogenic concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4419-31.
14. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
15. Walsh TJ, Groll A, Heimez J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (Suppl 1): 48:66.
16. Morgan J, Meltzer ML, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:540-7.
17. Paganini H, Rodriguez-Briehscke T, Santos P, et al. Análisis de los factores de riesgo de mortalidad y evaluación del impacto económico de las candidemias intrahospitalarias en niños. *Medicina Infantil* 2000; VII:279-284.
18. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:309-21.
19. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of the worldwide susceptibility of yeasts to fluconazole and voriconazole using standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005;43:5848-9.
20. Paganini H, Rodriguez-Briehscke T, Santos P, Seu S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect.* 2002 Apr;50(4):304-8.
21. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
22. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
23. Posteraro B, Bruno S, Boccia S, et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. *Clin Infect Dis* 2004;25:641-645.
24. Malani A, Hmoud J, Chiu L, et al. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-80.
25. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;33:1676-81.
26. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
27. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore)* 2000;27:1138-47.
28. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Mycoses Study Group. Clin Infect Dis* 2001;33:1824-33.
29. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
30. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Resp* 2007;9:435.
31. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634.
32. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:517.
33. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1237-42.
34. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 2003;98:315-9.
35. Husain S, Muñoz P, Forrest G, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2005;40:89-99.
36. Mellinghoff IK, Winston DJ, Mukwaya G, et al. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2002;34:1648-50.
37. Meletiadis J, Meis JF, Mouton MW, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:62-8.
38. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard M38-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
39. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29.
40. Sandler ESM, Mustafa MM, Tkaczewski IRN, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;22:242-246.
41. Johansen HK, Gotzche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3): CD000969.
42. Walsh T, Seibel NL, Arndt C, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1000;18:702-708 .
43. Cetin H, Yalaz M, Aksu M, et al. The efficacy of two different lipid-based amphotericin B in neonatal *Candida* septicemia. *Pediatr Int* 2005;47:676-680.
44. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:895-915.
45. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agent Chemother* 1999;43:1955-1960.
46. Walsh T, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2166-2172.
47. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64:1997-2020.
48. Walsh T, Anaissie E, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-360.
49. Krishna G, Wexler D, Courtney R, et al. Posaconazole (POS) plasma concentrations in pediatric patients with invasive fungal infections (IFIs) Abstract A-41. Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: October 30-November 2, 2004: Washington, DC.
50. Walsh T, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-4545.
51. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:632-638.
52. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-3324.
53. Paganini H, Debbag R. Guía de Tratamiento antimicrobiano de las infecciones en pediatría. Edimed ediciones médicas, 2008, pag 91-99.