

Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica y sus limitaciones en Latinoamérica

Update on the diagnosis of pediatric fungal endocarditis and its limitations in Latin America

Lucía Solé Morales,* Cristian Jairo Hernández Quiroa,* Ingrid Lorena Sajmolo Ruiz†

* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala
† Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital General San Juan De Dios, Guatemala

RESUMEN

La Endocarditis Fúngica (EF) presenta un desafío diagnóstico debido a su sintomatología poco específica. Se sospecha en pacientes que no experimentan mejoría clínica a pesar del tratamiento antibiótico dirigido al huésped o al hongo patógeno. Para un enfoque efectivo, es crucial contar con un equipo multidisciplinario. Los Criterios de Duke Modificados no incluyen pruebas específicas para hongos, lo que restringe su utilidad en la EF. Los cultivos microbiológicos, especialmente el hemocultivo, son el estándar para identificar al agente causante. Los cultivos de tejido se perfilan como una alternativa cuando los hemocultivos resultan negativos. Las pruebas serológicas como galactomanano, manano, anti-manano y β -1-3-D-glucano demuestran ser sensibles y específicas para detectar hongos patógenos. En el ámbito pediátrico, aún se investiga su efectividad. Las técnicas moleculares ofrecen resultados rápidos y precisos en la identificación de hongos, aunque están en fase de desarrollo para la EF en niños. En Latinoamérica, la EF pediátrica sufre de subdiagnóstico debido a la escasez de recursos y tecnología en los laboratorios. En su mayoría, se recurre a cultivos de tejido y evaluación de factores clínicos para el diagnóstico.

Palabras clave: endocarditis fúngica, diagnóstico, Latinoamérica, *Candida*, *Aspergillus*.

Abreviaturas:

EI = Endocarditis infecciosa.
EF = Endocarditis fúngica.
FR = Factores de riesgo.

ABSTRACT

Fungal Endocarditis (FE) presents a diagnostic challenge due to its non-specific symptoms. It is suspected in patients who do not experience clinical improvement despite treatment with antibiotics targeting the host or the pathogenic fungus. For an effective approach, it is crucial to have a multidisciplinary team. The Modified Duke Criteria do not include specific tests for fungi, which limits their usefulness in FE. Microbiological cultures, especially blood cultures, are the standard for identifying the causative agent. Tissue cultures are considered an alternative when blood cultures yield negative results. Serological tests such as galactomannan, mannan, anti-mannan, and β -1-3-D-glucan have shown sensitivity and specificity in detecting pathogenic fungi. In the pediatric field, their effectiveness is still being investigated. Molecular techniques offer fast and precise results in fungal identification, although they are in the developmental phase for pediatric FE. In Latin America, pediatric FE is underdiagnosed due to a lack of resources and technology in laboratories. Mostly, reliance is placed on tissue cultures and clinical assessment for diagnosis.

Keywords: fungal endocarditis, diagnosis, Latin America, *Candida*, *Aspergillus*.

GM = Galactomanano.
Mn = Manano.
A-Mn = Anti-Manano.
BDG = β -1-3-D-glucano.

Citar como: Solé ML, Hernández QCJ, Sajmolo RIL. Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica y sus limitaciones en Latinoamérica. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 44-56. <https://dx.doi.org/10.35366/115486>

Recibido: 03-01-2024. Aceptado: 21-03-2024.



INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es la inflamación del endocardio causada por agentes infecciosos. La endocarditis fúngica (EF) es un tipo específico de EI que se produce por micosis secundaria a una infección fúngica invasiva asociada a una alta morbilidad y mortalidad.^{1,2}

PATOGENIA

Involucra factores predisponentes del huésped, la capacidad patogénica del hongo, factores extrínsecos y sus interacciones inmunopatológicas.³ La superficie endocárdica es resistente a la colonización microbiana. Sin embargo, esta resistencia puede verse comprometida cuando se produce una alteración en su integridad. Esto expone al endocardio a fuerzas de cizallamiento ocasionadas por el flujo turbulento. Lo que da lugar a una vegetación, un depósito de plaquetas y fibrina en una superficie inflamada y edematosa del endocardio. Este proceso inicialmente resulta en una «endocarditis trombótica no infecciosa».^{3,4} Una vez formadas las vegetaciones, se crean condiciones óptimas para la colonización micótica. Esto puede originarse de dos fuentes principales: fungemias, características de especies fúngicas sistémicas como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., o por inoculación directa durante procedimientos invasivos debido a una técnica antiséptica inadecuada o contaminación.⁵ Finalmente, los hongos se adhieren a la vegetación o al endocardio inflamado formando una biopelícula o *biofilm*, una estructura protectora que aísla al microorganismo, permitiéndole proliferar, y al mismo tiempo lo protege de las defensas del huésped y de los agentes antimicóticos.⁴

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Factores de Riesgo

A nivel mundial, la incidencia de EI ha aumentado en la población pediátrica debido a los avances en técnicas de reanimación y el desarrollo de nuevas tecnologías en la atención de recién nacidos y niños gravemente enfermos. Esto ha creado un nuevo grupo de pacientes pediátricos en riesgo de padecer esta enfermedad.^{4,6} La EF puede manifestarse en pacientes pediátricos con factores de riesgo (FR) específicos, que pueden ser adquiri-

dos, congénitos, biológicos y asociados al hongo patógeno.⁴

Adquiridos: el uso prolongado de catéteres intravasculares, para el uso de nutrición parenteral total, quimioterapia y hemodiálisis, incrementa la posibilidad de entrada y colonización de hongos patógenos. En niños, la colocación de catéteres vasculares umbilicales o centrales es común y ocurre hasta en 80% de los pacientes con EF. Los vasos sanguíneos más pequeños en los niños favorecen la formación de trombos y tromboflebitis, lo que en última instancia puede llevar al desarrollo de EF.^{2,4,7}

La cirugía correctiva o paliativa de las anomalías cardíacas, que incluye la colocación de parches valvulares, injertos vasculares y válvulas protésicas aumentan el riesgo de EF. Aproximadamente uno de cada ocho pacientes con EF tiene antecedentes de cirugía cardíaca.⁸ El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro aumenta la susceptibilidad a la EF, especialmente en pacientes pediátricos. Las diferencias fisiológicas en los niños, como el mayor contenido de agua, la menor fracción de proteínas plasmáticas, el metabolismo hepático y renal inmaduro, pueden influir en la respuesta de estos medicamentos y alterar su distribución, metabolismo y eliminación.^{7,9} Otros FR incluyen la inmunosupresión crónica, ya sea por condiciones médicas subyacentes o al uso de medicamentos inmunosupresores como los corticosteroides.^{4,9}

Congénitos: en niños con cardiopatías congénitas y lesiones estructurales, el riesgo de desarrollar EI es notablemente elevado debido al flujo sanguíneo turbulento que daña el endotelio y promueve la formación de vegetaciones. Esta condición afecta aproximadamente 50-70% de los niños con malformaciones cardíacas, con un riesgo hasta 170 veces mayor que en otros grupos etarios. Anomalías como el defecto ventricular septal, defecto atrial septal, ductus arterioso persistente y tetralogía de Fallot, junto a anomalías valvulares, incrementan el riesgo de endocarditis fúngica. Los niños con neoplasias presentan factores de riesgo adicionales como la inmunosupresión asociada, déficit nutricional y tratamientos agresivos, propiciando la aparición de EF.^{4,9}

Biológicos: el bajo peso al nacer (menos de 1,500 gramos) y la prematuridad son FR que aumentan la predisposición de los niños a desarrollar EF. Estos niños suelen presentar una inmadurez funcional de los fagocitos mononucleares y polimorfonucleares, así como de los linfocitos T, lo que afecta su capa-

cidad para combatir eficientemente las infecciones causadas por hongos.^{7,9,10}

Asociados al hongo patógeno: Candida spp. se atribuye aproximadamente la mitad de los casos, mientras que *Aspergillus spp.* representa alrededor de 25%, y el restante 25% involucra a otros hongos menos comunes.^{11,12} Tanto *Candida spp.* como *Aspergillus spp.* tienen factores de riesgo específicos asociados con la EF. En el caso de *Candida spp.*, estos factores incluyen prematuridad, bacteriemias, hospitalizaciones prolongadas y diarrea por *Clostridioides difficile*. En neonatos prematuros, la frecuencia y gravedad de la infección por *Candida spp.* muestran una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer. Para *Aspergillus spp.*, se identifican factores adicionales como niños mayores y diversos estados de deficiencia inmunitaria asociados a neoplasias hematológicas, quimioterapia, terapia citotóxica y trasplantes de médula ósea u órganos sólidos.¹³⁻¹⁶ En un metaanálisis realizado por Millar y colaboradores se evidenció que conforme los pacientes pediátricos crecen, se observa una disminución en la incidencia de EF debido a *Candida spp.*, mientras que la incidencia por *Aspergillus spp.* tiende a aumentar.^{9,13}

En algunos casos, la EF puede ocurrir en niños sin condiciones crónicas o con cardiopatías congénitas. Esto puede deberse a una afección cardíaca subclínica no detectada previamente o a FR sistémicos desconocidos. Aproximadamente 8-10% de los casos de EI en niños sanos y sin FR conocidos se atribuyen a esta condición. Es importante considerar la probabilidad de EF incluso en pacientes sin condiciones subyacentes aparentes.^{4,6} Los FR mencionados son significativos debido a que, en el pasado, un número considerable de pacientes no recibía un diagnóstico de EF hasta después de su fallecimiento, mediante un examen *post mortem*.

Síntomas y signos

En los neonatos, se presenta de forma aguda, con un curso clínico menor a dos semanas, lo cual puede llevar a un deterioro rápido. Los síntomas incluyen fiebre, taquicardia, soplo cardíaco, dificultad respiratoria, intolerancia a la alimentación, vómitos e hipotensión. Estos síntomas son variables e inespecíficos, se superponen con los síntomas de neumonía, septicemia o falla cardíaca.^{4,17-19} En los niños, la presentación suele ser subaguda, caracterizada por síntomas como fiebre, fatiga, escalofríos, mialgias,

soplo cardíaco y pérdida de peso. La intolerancia al ejercicio también puede estar presente. En los pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas, la sospecha surge por la disminución de la saturación de oxígeno causada por la obstrucción del flujo sanguíneo.^{4,20}

Las manifestaciones clínicas de la EF se relacionan con cuatro procesos subyacentes: fungemia, valvulitis, respuesta inmunológica y embolia. La fungemia, caracterizada por presentar fiebre por un periodo prolongado (más de dos semanas) y puede ir acompañada de esplenomegalia. La valvulitis se manifiesta con la aparición de un nuevo soplo cardíaco o cambios en uno previo y si no se diagnostica oportunamente, pueden desarrollarse síntomas de insuficiencia cardíaca. La respuesta inmunológica puede manifestarse en la piel con lesiones como macronódulos, nódulos de Osler o lesiones Janeway, aunque estas manifestaciones pueden ser difíciles de visualizar en niños.²⁰

Además, pueden presentarse síntomas relacionados con la embolia en diferentes órganos, como el encéfalo (convulsiones, cefalea, alteración del estado mental), los pulmones (tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis), los riñones (oliguria), el tracto gastrointestinal (dolor abdominal agudo debido a la isquemia mesentérica) y los ojos (manchas de Roth). Es importante tener en cuenta que la EF puede presentar manifestaciones atípicas y no siempre sigue un patrón característico.^{11,21,22} La EF puede ser una patología de difícil diagnóstico, por su cuadro clínico inespecífico y pueden superponerse con la endocarditis bacteriana.²³

El pronóstico desfavorable puede estar asociado a la presencia de vegetaciones grandes y voluminosas, a la capacidad invasiva de los hongos en el miocardio, a la diseminación generalizada de embolias sépticas en todo el organismo, a la limitada efectividad de los agentes antifúngicos, a la relación desfavorable entre la toxicidad y eficacia de los antifúngicos disponibles, y a la ausencia de actividad fungicida de dichos compuestos.¹

Endocarditis Team

En la *Guía Europea de 2015 para el manejo de EI* se resalta la relevancia de implementar equipos de manejo multidisciplinario de endocarditis, conocidos como *Endocarditis Team*, en los centros hospitalarios de referencia. Estos equipos están conformados como mínimo por un infectólogo pediatra y un cardió-

logo pediatra con entrenamiento en ecocardiografía y, si están disponibles, también cirujanos cardiovasculares, microbiólogos, intensivistas y radiólogos. Estos equipos multidisciplinares desempeñan un papel crucial al evaluar de manera integral a los pacientes con sospecha de EI, teniendo en cuenta la duración de las manifestaciones clínicas, la edad del paciente y los FR asociados que son sólo algunos de los elementos considerados en la toma de decisiones. La implementación del *Endocarditis Team* ha demostrado ser beneficiosa, porque se observa una disminución de la mortalidad en 10%.²⁴⁻²⁶

Criterios de Duke Modificados

El diagnóstico de la EI en la práctica clínica se establece al identificar la combinación de un síndrome infeccioso junto con una afectación reciente demostrable del endocardio. Para facilitar este difícil diagnóstico, se propusieron los Criterios de Duke Modificados, los cuales son utilizados para la clasificación diagnóstica de esta enfermedad. La EI en pediatría se diagnostica con base en estos criterios modificados en el año 2000 (*Tabla 1*).^{27,28}

Interpretación de los criterios de Duke modificados: para confirmar el diagnóstico de EI, se requiere el cumplimiento de criterios patológicos y clínicos. Los criterios clínicos pueden clasificarse en tres categorías: definitiva, posible y descartada.^{27,28} (*Tabla 2*) Estos criterios han demostrado ser más sensibles y específicos en niños, con una precisión de aproximadamente 80%. Sin embargo, en pacientes con dispositivos intracardiacos o válvulas protésicas, la sensibilidad de estos criterios es baja, lo cual hace necesario considerar otras modalidades de imagen para el diagnóstico de la EI.^{27,29} Es importante destacar que no incluyen pruebas serológicas y moleculares para detectar los principales hongos patógenos asociados a la EI. Sin embargo, estas pruebas gozan del beneficio de contar con alta sensibilidad y especificidad.³⁰

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Hemocultivo

Debido a que los hemocultivos se consideran el estándar de oro en el diagnóstico microbiológico de EI, la correcta toma de muestras está asociada con mayor aislamiento de los microorganismos patógenos. Se ha observado que, con una técnica

Tabla 1: Definiciones de los términos utilizados en los CDM para el diagnóstico de EI.

Criterios mayores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivos positivos para EI <ol style="list-style-type: none"> a. Microorganismos típicos compatibles con EI de dos hemocultivos separados: <ol style="list-style-type: none"> a1. <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), o grupo HACEK a2. <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: <ol style="list-style-type: none"> b1. Al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas o b2. En tres o la mayoría de al menos cuatro hemocultivos separados (al menos una hora entre la primera y última muestra) o b3. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de antifase-I > 1:800 2. Evidencia de afectación endocárdica <ol style="list-style-type: none"> a. Ecocardiograma positivo (ETE recomendada en válvulas protésicas, considerada como posible EI según los criterios clínicos, o en casos de EI complicada; la ETT como primera prueba en otros pacientes) para la EI, definida como: <ol style="list-style-type: none"> a1. Masa intracardiaca oscilante en la válvula o estructuras de soporte, en el trayecto de los chorros de regurgitación o en material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa o a2. Abscesos o a3. Dehiscencia parcial nueva de válvula protésica o b. Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente no es suficiente)
Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral 2. Fiebre, definida como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 3. Fenómenos vasculares: émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway 4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide 5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI

EI = endocarditis infecciosa. HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*. Ig = inmunoglobulina. ETE = ecocardiografía transesofágica. ETT = ecocardiografía transtorácica. IV = intravenoso.

adecuada, la tasa de aislamiento en el primer hemocultivo puede ser de 60-80%, aumentando a 80-90% con dos hemocultivos y alcanzando hasta 99% con el tercer hemocultivo. Para mejorar la eficacia del aislamiento, es crucial tomar un volumen suficiente de sangre, especialmente en infecciones fúngicas donde el inóculo de hongos en la sangre es bajo. Un estudio demostró que inóculos más grandes aumentaron la detección de crecimiento, llegando a 79% con 1,000 células por frasco.³¹⁻³³ En niños, obtener volúmenes adecuados de sangre para hemocultivos puede ser un desafío debido a su baja superficie corporal. A diferencia de otros grupos de edad, obtener grandes cantidades de sangre recomendadas puede ser difícil en niños, lo que dificulta la obtención de muestras repetidas y volúmenes suficientes para cultivos. Las pautas de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* / *American Society for Microbiology (ASM)* establecen directrices específicas en función del peso del paciente. Se recomiendan de 1 a 5 mL de sangre (dilución 1:5) en lactantes y niños pequeños, y de 5 a 10 mL (dilución 1:10) en niños mayores. La correcta desinfección de la piel durante la toma de muestras es esencial para evitar la contaminación. Además, el momento adecuado para la extracción es importante, ya que algunos microorganismos pueden estar más presentes en la sangre en momentos específicos durante la enfermedad.^{4,31,32,34,35} La eficacia de los hemocultivos en la detección de microorganismos puede variar según el tipo de organismo. En general, la mayoría arroja resultados positivos en 48 horas. No obstante, en el caso de fungemias, el crecimiento de hongos puede ser más lento. La mayoría de los hongos se aíslan en los primeros tres días, aunque especies como *Candida glabrata* pueden requerir un tiempo de incubación más prolongado para ser detectadas en los cultivos sanguíneos. Según un estudio retrospectivo, el tiempo promedio para obtener cultivos positivos de *C. albicans* y *C. glabrata* es de 35.3 ± 18.1 horas y 80.0 ± 22.4 horas, respectivamente.^{32,33,36,37} Si existe una alta sospecha de fungemia, pero los hemocultivos continúan siendo negativos después de cinco días, se puede considerar ampliar el tiempo de incubación para aumentar las posibilidades de detección.³⁸ La tasa de positividad en los hemocultivos varía según el tipo de hongo. Los hongos levaduriformes, como *Candida* spp., muestran tasas de positividad entre 40 y 80% en los casos estudiados. Por otro lado, los hongos de tipo espora, como *Aspergillus* spp., tienen una tasa de positividad aún más baja en los

hemocultivos, estimada entre 30 y 40%. Un análisis sistemático realizado por Meena y colaboradores reveló que la positividad en los hemocultivos era significativamente menor en casos de endocarditis causada por *Aspergillus* en comparación con la causada por *Candida*.^{21,38-40}

Cultivo de tejido

Este método se considera el estándar de oro cuando los hemocultivos son negativos y se sospecha que un hongo patógeno sea el causante de la EI.^{11,41} El procedimiento para obtener este tejido es invasivo e implica la extracción de tejido valvular nativo o protésico, así como de vegetaciones y embolizaciones periféricas. Aunque el momento óptimo para realizar este procedimiento no está completamente definido, un artículo de revisión realizado por Liesman y colaboradores sugiere un plazo de siete días. Una vez obtenido el tejido, se realiza un examen anato-

Tabla 2: Criterios clínicos de Duke para el diagnóstico de EI.

El definida
<p>Criterios patológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa <p>Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores
El posible
<ul style="list-style-type: none"> 1 criterio mayor y 1 criterio menor o 3 criterios menores
El descartada
<p>Diagnóstico alternativo firme o</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico \leq 4 días o Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico \leq 4 días o no se cumplen los criterios de posible EI ya indicados
<p>EI = endocarditis infecciosa.</p>

mopatológico, histopatológico y cultivos en un laboratorio de Patología y/o Microbiología.^{38,41,42} Durante el examen anatomopatológico, se observa que las vegetaciones y las embolizaciones pueden tener características variables, como ser blandas, frágiles o firmes, y su forma y tamaño pueden variar según el microorganismo infeccioso presente. Sin embargo, no siempre se observan vegetaciones discretas. En el examen histopatológico se utiliza la microscopía directa y se aplican diversas técnicas de tinción, como la hematoxilina-eosina (H&E), ácido peryódico de Schiff (PAS), plata metenamina de Gomori (GMS), entre otras. Estas técnicas permiten visualizar una gran masa fúngica compuesta por hongos filamentosos, hifas y pseudohifas, que se distribuyen ampliamente alrededor del sitio de la vegetación, con o sin infiltrado inflamatorio evidente.^{13,38,41,43} En una revisión sistemática realizada por Ganesan y su equipo se realizaron hemocultivos fúngicos en ocho casos y se llevaron a cabo estudios histológicos del tejido obtenido. En cuatro de estos casos, en los que los cultivos sanguíneos resultaron negativos para la presencia de hongos. Se detectaron hongos patógenos en los resultados histológicos. Específicamente, se identificó la presencia de *A. niger* en un caso, *A. flavus* en dos casos y *A. fumigatus* en otro caso.^{7,44} Los cultivos del material obtenido para el diagnóstico microbiológico presentan una alta tasa de aislamiento, con una efectividad de 91.1%. Sin embargo, una desventaja significativa de este método es que los resultados suelen tardar entre siete y diez días en estar disponibles. Esta demora puede generar cierta incertidumbre y retrasar el inicio del tratamiento específico para el microorganismo identificado. Por lo tanto, es importante tener en cuenta esta limitación y considerar otras opciones de diagnóstico más rápidas.⁴²

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Durante el crecimiento fúngico en el organismo, se liberan diferentes componentes de la pared celular (galactomanano, manano, β -1-3-D-glucano) que generan respuestas inmunitarias a través de la producción de anticuerpos. Las pruebas serológicas dirigidas contra los antígenos y los anticuerpos han demostrado ser útiles en el diagnóstico de fungemias, debido a que presentan sensibilidad y especificidad elevada y un valor predictivo negativo confiable. Sin embargo, la interpretación de estas depende del contexto clínico y la experiencia del

médico tratante. Finalmente, las pruebas serológicas en la EF pediátrica han demostrado en varios estudios ser una herramienta confiable para su diagnóstico o exclusión en comparación de los hemocultivos.^{45,46}

Galactomanano (GM): es un polisacárido presente en la pared celular de *Aspergillus* spp. Está compuesto por una columna vertebral de manosa y cadenas laterales de galactofurano con un tamaño entre 35-200kDa. Este antígeno se secreta cuando *Aspergillus* spp. está en su fase de crecimiento por lo que es un indicador confiable de este suceso dentro del ser humano. El GM puede ser detectado a través de los inmunoensayos, los dispositivos de flujo lateral y los ensayos de flujo lateral.^{47,48} La detección del GM presenta situaciones donde puede haber falsos negativos, como lo son el uso reciente de soluciones isotónicas *Plasmalyte* por su contenido de gluconato, uso reciente de antibióticos betalactámicos, fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos y colonización de pacientes neonatales con especies de *Bifidobacterium bifidum* que es parte de la microbiota de la leche materna. Teniendo en cuenta esto, la interpretación de la prueba se deberá realizar con base a la sospecha clínica, factores de riesgo asociados y las concentraciones elevadas por encima del punto de corte establecido.^{45,48} En comparación con los hemocultivos, el GM tiene mejor sensibilidad y especificidad para detectar *Aspergillus* spp. Los hemocultivos tienen una tasa de detección de 4-30%, mientras que el GM tiene una sensibilidad de 0.8 y una especificidad de 0.88. En la población pediátrica se considera que los niveles séricos de GM son positivos cuando en dos tomas consecutivas el valor detectado es mayor a 0.5 ng/ml.^{44,48-50} Esta prueba se ha utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasivas como la aspergilosis cerebral, aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas, aspergilosis pulmonar y rinosinusitis crónica. Sin embargo, esta prueba no se utiliza rutinariamente para el diagnóstico de endocarditis fúngica por *Aspergillus* spp.^{21,50,51} Al respecto, en un estudio realizado por Badiie y su equipo sobre el uso de GM en el diagnóstico de endocarditis y mediastinitis por *Aspergillus* spp., se encontró que sólo dos de los siete pacientes evaluados tuvieron resultados positivos en la prueba. Estos resultados se obtuvieron utilizando un valor positivo de niveles de antígenos superiores a 1 ng/ml.⁴⁴ Por otro lado, un informe de Lefort et al, los niveles séricos de GM tienen una sensibilidad

del 83% en el diagnóstico de EF por *Aspergillus* spp. Esto indica que esta prueba podría ser útil como un complemento diagnóstico en casos de EF causada por este hongo patógeno.²¹

Manano (Mn) y anticuerpo anti-manano (Anti-Mn): el antígeno Mn, un polisacárido presente en la superficie de la pared celular de varios hongos patógenos es de los principales antígenos de superficie de *Candida* spp. que circulan durante la infección. Una de las principales desventajas de esta es que tiene limitada sensibilidad y especificidad que mejoran al combinarse con otras pruebas tanto serológicas como moleculares, mejorando el rendimiento diagnóstico en pacientes con candidemia.^{46,52-54} La prueba presenta falsos positivos en situaciones de colonización y falsos negativos atribuida a la eliminación rápida del Mn del suero. El Mn tiene una mayor positividad en pacientes con candidemia y neutropenia, por lo que su uso en este grupo de pacientes es recomendado.⁴⁶ El Mn tiene una sensibilidad de 58-90% y una especificidad de 46-92%. El Anti-Mn tiene una sensibilidad de 40-70% y una especificidad de 58-88%. Hay que tener en cuenta que las muestras de suero con una alta detección de Mn a menudo tienen niveles bajos o indetectables de Anti-Mn y viceversa, por lo que se recomienda realizar las pruebas en conjunto ya que mejoran la sensibilidad y especificidad.^{45,46,52-55} Por otra parte, aún deben realizarse estudios para establecer los valores umbral específicos para la población pediátrica que permitirá definir con mayor precisión los puntos de corte para la interpretación de los resultados en niños.⁵⁶

β -1-3-D-glucano (BDG): es un polisacárido presente en la pared celular de varios hongos, compuesto por varios monómeros de glucosa unidos con enlaces β -1-3. Durante las infecciones fúngicas, el BDG es liberado y puede detectarse en líquidos biológicos, especialmente en el suero en el caso de micosis invasivas. Por lo tanto, esta prueba se utiliza como indicador de infección fúngica, sin poder identificar la especie específica.^{45,57,58} La prueba de BDG puede tener resultados falsos positivos, con el uso de membranas de diálisis y filtros hechos con celulosa, productos fabricados con componentes similares al glucano como inmunoglobulinas intravenosas, polisacáridos antitumorales, gasas de algodón y esponjas utilizadas en cirugías, así como algunos medicamentos como el crestin, escleroglucano, esquizofilan, amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam. Además, es importante considerar

los falsos negativos al interpretar los resultados que incluyan la presencia de sueros hiperpigmentados, con niveles elevados de bilirrubinas y triglicéridos, el uso de tratamiento empírico o profilaxis antifúngica y la especie de hongo infectante.^{38,40,54,59} El BDG tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que su ausencia en suero excluye la presencia de fungemias invasivas con una tasa superior a 95%. Otro punto a recalcar es que la positividad del BDG sérico no es suficiente por sí solo para guiar la terapia antifúngica de manera confiable.⁵⁷ La revisión sistemática realizada por Meena et al proporciona evidencia sólida de que la prueba de BDG tiene un alto rendimiento en la detección de la EF, con una positividad de 89%. Esto indica que la prueba es efectiva para identificar la presencia de infección fúngica en este contexto clínico. Además, el informe de Lefort et al destaca la sensibilidad de 100% del BDG para el diagnóstico de endocarditis causada por *Candida* spp. Esto respalda aún más la utilidad de la prueba en la detección específica de esta enfermedad.^{2,21} Es importante destacar que el BDG puede desempeñar un papel crucial en la detección temprana de la endocarditis fúngica, ya que puede detectar la presencia de la infección antes de que los cultivos microbiológicos muestran crecimiento del organismo. Los hallazgos discutidos por Dixit y colaboradores respaldan la idea de que el BDG es una herramienta diagnóstica clave en el manejo de la EF.⁵⁹

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las pruebas moleculares se basan en la detección de ácidos nucleicos en muestras microbiológicas mediante la secuenciación y amplificación de regiones conservadas en los ribosomas fúngicos. En comparación con el hemocultivo, estas pruebas ofrecen una alta sensibilidad y especificidad, permiten detectar genes de resistencia, facilitando la selección del antifúngico adecuado. Sin embargo, estas pruebas no se reconocen dentro de los Criterios de Duke modificados, aun cuando tienen mayores beneficios en comparación del hemocultivo en la capacidad de detectar especies de hongos patógenas.⁶⁰⁻⁶² La identificación molecular de hongos se basa en la detección de regiones de ácido desoxirribonucleico secuenciadas en el campo de la ecología molecular de los hongos. Estas regiones conocidas como códigos de barras fúngicas, incluyen a las secuencias *International Transcribed Spacer* (ITS) e *Intergenic Spacers* (IGS). Para la detección de especies de

Candida, se utilizan cebadores específicos como ITS1 ITS3 y el ITS4 reverso que amplifican regiones conservadas del ADN ribosomal de las subunidades 18S 5,8S y 28S. En el caso de las especies de *Aspergillus*, se puede utilizar la amplificación del gen *benA*, que codifica la proteína Beta tubulina. Estas regiones específicas de ADN se utilizan para identificar las especies fúngicas a nivel molecular.^{62,63} Las pruebas moleculares en comparación con el hemocultivo ofrecen ventajas significativas. Estas pruebas permiten obtener resultados más rápidos, detectando el material genético fúngico precozmente. Además, ofrecen la ventaja de detectar rápidamente los patógenos en cantidades mínimas de material biológico. Adicionalmente, identifican genes de resistencia fúngica, lo cual es fundamental para seleccionar el tratamiento adecuado, pudiendo redirigir el tratamiento si fuera necesario.^{32,62,64} Las desventajas de las pruebas moleculares son los costos, dado que estas pruebas tienen un costo elevado de fabricación, requieren laboratorios moleculares especializados y personal capacitado para la realización. Por otra parte, ciertas sustancias en la sangre como el hierro y las inmunoglobulinas pueden actuar como inhibidores de la subunidad 18S.⁶⁰

Comparación con el hemocultivo

El hemocultivo tiene una sensibilidad limitada para detectar *Candida* spp de hasta 50% y *Aspergillus* spp del 4 al 30% por lo que es difícil aislar al hongo patógeno. En este sentido, un estudio realizado por Fuchs et al comparó la sensibilidad de la PCR en tiempo real multiplex específico de *Candida* spp. (*Fungiplex*[®] *Candida* IVD Real-Time PCR Kit) con los hemocultivos. Los resultados demostraron una sensibilidad de 100% y especificidad de 94% en muestras de sangre completa de pacientes con alto riesgo de candidemia, superando así la eficacia de los hemocultivos.^{65,66} Por otra parte, la PCR para la detección de *Aspergillus* spp. se utiliza no sólo en muestras de sangre sino también en otros fluidos, como parte del diagnóstico de la AI, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Su aplicación se ha validado particularmente en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes hemato-oncológicos con antecedentes de trasplante de células madre hematopoyéticas, teniendo recomendación de clase A por la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, *the European Confederation of Medical Mycology*

(*ECMM*) and the *European Respiratory Society (ERS)*.⁶⁷ En un metaanálisis de Cochrane que evaluó la precisión diagnóstica de la PCR en el diagnóstico de la AI en pacientes inmunocomprometidos, se encontró que la sensibilidad fue de 79.2% y la especificidad fue de 79.6%. Estos resultados indican que la PCR, al igual que otras pruebas serológicas, presentan un alto valor predictivo negativo.^{68,69} En un estudio de revisión realizado por Huppler y su equipo se analizaron 13 estudios retrospectivos que evaluaron la utilidad de la PCR de *Aspergillus* spp. o PCR panfúngica en la población pediátrica. Los resultados obtenidos han mostrado una variabilidad considerable, con sensibilidades que oscilaron entre 63 y 100%, dependiendo del estudio, la población de pacientes específica y la selección del ensayo de PCR.⁷⁰ Aunque estos estudios han demostrado alta sensibilidad en comparación del hemocultivo, presenta la ausencia de metodología estandarizada limita el uso de esta técnica en el diagnóstico de fungemias en la población pediátrica.^{70,71}

Relevancia en la endocarditis fúngica

Una revisión sistemática de Meena y su equipo proporciona evidencia de la utilidad de la PCR en el diagnóstico de la EF, con una sensibilidad de 92%. En el estudio, de los 22 casos analizados, nueve estaban asociados con endocarditis causada por *Candida* spp. y cuatro correspondían a endocarditis por *Aspergillus* spp.²¹ En un estudio reciente de validación realizado por Grijalva y colaboradores investigó muestras valvulares de 15 pacientes con EI definida que dieron resultados negativos en los cultivos convencionales. En 93% de los casos negativos en cultivo, se logró identificar que algunos casos eran causados por *C. albicans* y *Aspergillus* spp.⁶⁸ Los hallazgos mencionados previamente respaldan la relevancia de incorporar las pruebas moleculares capaces de detectar hongos patógenos como parte de los Criterios mayores de Duke modificados en el diagnóstico de la EI con sospecha de EF. Esto se debe a que estas pruebas ofrecen una velocidad, sensibilidad y especificidad superiores en comparación con los métodos convencionales.

DISCUSIÓN

La EF es la inflamación del endocardio causado por infecciones fúngicas invasivas. Esta enfermedad ha surgido en tiempos modernos y ha mostrado un

notable incremento en su incidencia en pacientes pediátricos. Este aumento es debido a los avances médicos y la atención de neonatos y niños en estado crítico, lo que ha mejorado la supervivencia de pacientes con enfermedades graves o que se someten a procedimientos médicos invasivos. Sin embargo, este progreso también ha aumentado la población en riesgo de desarrollar fungemias y, por ende, la probabilidad de padecer EF.^{2,4}

Por lo que el diagnóstico temprano de la EF es crucial debido a su alta tasa de mortalidad, que puede oscilar entre 30 y 50%. Es fundamental considerar los FR específicos del paciente, ya que estos pueden proporcionar pistas importantes para sospechar esta enfermedad. En Latinoamérica, los FR asociados a la EF no difieren significativamente de los reportados en países desarrollados. Algunos FR relevantes para el desarrollo de esta patología incluyen las CC estructurales, el uso prolongado de catéteres venosos y la prematuridad.^{6,9,11}

El cuadro clínico de la EF es difícil de distinguir de otras causas microbianas de EI, y hay pocas diferencias significativas como un curso más crónico y presentar manifestaciones atípicas secundarias a embolizaciones. El resto del cuadro clínico consiste en los signos y síntomas típicos de una EI como la fiebre, soplos cardíacos, signos de insuficiencia cardíaca, manifestaciones inmunológicas, entre otros, lo cual hace improbable que en el abordaje inicial se considere una causa fúngica. Cuando un paciente presenta estos antecedentes de riesgo, un curso crónico del padecimiento y la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico empírico se levantan altas sospechas clínicas de EF.^{11,18,21}

El diagnóstico de la EI requiere de la participación de médicos especializados, quienes desempeñan un papel crucial para orientar y coordinar el proceso diagnóstico y terapéutico. En los países desarrollados, el enfoque diagnóstico se beneficia de la existencia de *Endocarditis Teams*. En contraste, en Latinoamérica el abordaje de la EI depende principalmente de los pediatras de atención permanente, quienes realizan la evaluación inicial e instauran las medidas terapéuticas iniciales por la disponibilidad limitada de especialistas en algunas regiones, quienes fungen como interconsultantes independientes posterior al abordaje inicial.²⁴⁻²⁶ La ausencia de acompañamiento de los especialistas en el abordaje inicial del paciente con sospecha clínica de EI, con la limitada disponibilidad de los equipos de diagnóstico

adecuados, retrasa significativamente el diagnóstico en la región.

Los Criterios de Duke Modificados se utilizan en el diagnóstico de Endocarditis Infecciosa en niños. Estos criterios involucran criterios mayores y menores, pero presentan limitaciones en la detección de hongos, ya que los hemocultivos son poco sensibles y requieren periodos de incubación prolongados. Además, no consideran pruebas adicionales para agentes fúngicos comunes, lo que puede generar un sesgo en el diagnóstico.^{21,27,28}

Cuando se sospecha EF, se recurre a pruebas como serología y técnicas moleculares. Si no están disponibles, se realiza un examen directo de tejidos valvulares y vegetaciones a través de histopatología y cultivos por biopsias. Las serologías como BDG, GM, Mn y A-Mn son más sensibles y rápidas que los hemocultivos, siendo útiles en casos de candidemia y aspergilosis invasiva en grupos de riesgo. Sin embargo, su aplicación específica en EF no está completamente establecida. Además, es fundamental tener presente que la interpretación correcta de los resultados de estas pruebas requiere la experiencia y el juicio clínico de especialistas en el tema.²¹

Las técnicas moleculares para detectar ADN de hongos muestran incertidumbre en pacientes pediátricos y su uso se basa en estudios en adultos, que han demostrado mayor eficacia y rapidez en resultados. En ausencia de pruebas concluyentes, los cultivos de tejidos son la principal opción, aunque pueden ser demorados y no siempre arrojan resultados positivos, especialmente en infecciones fúngicas, y que en países latinoamericanos este procedimiento se realiza únicamente en centros y laboratorios especializados que cuentan con el personal capacitado, con experiencia y recursos adecuados para llevar a cabo este proceso.^{38,39,42}

En Latinoamérica, el diagnóstico de la EF enfrenta desafíos distintos a los países desarrollados debido a las características socioeconómicas de la región. Casi toda la región tiene ingresos bajos y medianos, lo que dificulta el acceso a recursos y tecnologías avanzadas para la detección de hongos en los laboratorios de diagnóstico. Esto plantea un desafío significativo en el objetivo de asegurar que todos los pacientes tengan acceso oportuno al tratamiento antifúngico necesario.⁷²

La *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM) evalúa los laboratorios de diagnóstico fúngico en cuatro categorías de acuerdo a su excelencia en *Blue*, *Silver*, *Gold* y *Diamond*. La categoría *Blue*

es otorgada a los centros fúngicos que cumplen con ciertos criterios y podrían ser considerados como candidatos a convertirse en centros de excelencia en los próximos años.⁷²

En un artículo de revisión realizado por Falci y colaboradores, en el que se obtuvieron datos de 129 instituciones latinoamericanas, se evaluó la capacidad de detección fúngica tomando en consideración la estructura de los laboratorios y los métodos serológicos y moleculares utilizados. De todas las instituciones evaluadas, sólo 9% fue clasificado en la categoría *Blue*. Esta cifra objetivamente refleja la escasez de recursos predominante en los laboratorios de la región.⁷²

El estudio reveló que los hemocultivos están presentes en 78% de estos. En cuanto a las pruebas serológicas, 51% de los laboratorios cuenta con disponibilidad de pruebas para detectar *Aspergillus*,²⁸ 48% dispone de pruebas de GM y sólo 17% tiene pruebas de BDG. Además, detectaron que 59% de los laboratorios no cuentan con detección molecular y optan por enviar las muestras a laboratorios externos para realizar estas pruebas. Por último, entre los laboratorios que tienen la capacidad de realizar pruebas moleculares, sólo 45% puede detectar mohos a nivel de género y 17% puede identificar el género de las levaduras.⁷²

Con base en lo expuesto, se evidencia un sesgo en el diagnóstico de las fungemias, especialmente la EF, en Latinoamérica. En los laboratorios nacionales de estos países se enfrenta una gran demanda para el diagnóstico de otras enfermedades infecciosas, muchas de ellas epidémicas, y la escasez de personal capacitado representa una limitación adicional. A pesar de esta situación, se han adoptado enfoques alternativos para garantizar un tratamiento oportuno. Estos enfoques incluyen una exhaustiva evaluación de los FR del paciente, una cuidadosa evaluación clínica para asegurar un tratamiento adecuado, incluso cuando hay falta de pruebas microbiológicas. En última instancia se realizan biopsias para la detección microscópica directa de los hongos y el cultivo de los tejidos.^{73,74}

CONCLUSIÓN

La EF presenta un desafío diagnóstico, especialmente en pacientes pediátricos. Los métodos tradicionales como el hemocultivo tienen limitaciones en la detección de hongos, lo que destaca la importancia de las pruebas complementarias como las serológicas y moleculares.

Estas últimas parecen prometedoras para un diagnóstico eficaz de EF, aunque su implementación aún se encuentra en desarrollo. En Latinoamérica, la limitada infraestructura de los laboratorios de diagnóstico ha contribuido al subdiagnóstico de esta enfermedad, lo que resalta la urgente necesidad de equipar los laboratorios con pruebas diagnósticas adecuadas.

REFERENCIAS

1. Luca A C, Curpan A S, Adumitrachioaiei H, Ciobanu I, Dragomirescu C, Manea R S, et al. Difficulties in diagnosis and therapy of infective endocarditis in children and adolescents-cohort study. *Healthcare* [en línea]. 2021; 9 (6): 760. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/6/760>
2. Kumar V M, Kumar B A, Jaiswal R, Gupta A, Gupta A. Fungal endocarditis in neonate. *Int J Contemp Pediatr*. 2020; 7 (9): 1923-1925. Disponible en: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/3567/2399>
3. Holland T L, Baddour L M, Bayer A S, Hoen B, Miro J M, Fowler V G Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2 (16959): 1-22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201659>
4. Vicent L, Luna R, Martínez-Sellés M. Pediatric infective endocarditis: a literature review. *J Clin Med*. 2022; 11 (3217): 1-18. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3217>
5. de Moraes-Pinto MI, Ferrarini MAG. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (1): 47-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719305431>
6. Carcellera A, Lebelb MH, Larosea G, Boutinc C. Nuevas tendencias de la endocarditis pediátrica. *An Pediatr*. 2005; 63 (5): 396-402. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-13080402>
7. Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971-2016). *Cardiology in the Young*. 2017; 0: 1-7. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/fungal-endocarditis-in-paediatrics-a-review-of-192-cases-19712016/108144EE5316C4ADC27E180C6EAAAF33>
8. Cullen PJ, González RJ, Hidalgo MM, López CC, Martínez A, Barrón R et al. Endocarditis infecciosa neonatal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Pediatr*. 2019; 86 (5): 202-209. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmp/v86n5/0035-0052-rmp-86-05-202.pdf>
9. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol*. 2004; 26 (5): 517-536. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-004-0831-1>
10. Nicolae G, Nicolescu A, Vintila AM, Diaconu A, Andronache A, Duica G et al. Giant cardiac mass detected to an infant with normal fetal echography and no systolic murmur in early postnatal evolution. *MAEDICA*. 2015; 10 (2): 123-126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327803/>
11. Ammannaya GKK, Sripad N. Fungal endocarditis: what do we know in 2019?. *Kardiol Pol*. 2019; 77 (7-8): 670-673. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/82340/61675

12. Mahdavi M, Rahimpour F, Hosseinzadeh Maleki M. *Aspergillus fumigatus* endocarditis after total correction of tetralogy of Fallot. *Int J Pediatr*. 2019; 7 (12): 10605-10609. Disponible en: https://ijp.mums.ac.ir/article_13856.html
13. Yuan SM. Fungal endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31 (3): 252-255. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/J5xHRJjf6cqTGPmNR6S7G/?format=pdf&lang=en>
14. Ozdemira AA, Oralb TK, Varola A. Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114 (2): e117-e120. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n2/v114n2a25.pdf>
15. Martínez PA, Guerrero M, Santos JE, Santos M, Mercado MC. Experiencia clínica pediátrica en endocarditis infecciosa por *Candida* spp. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35 (5): 553-559. Disponible en: 35 https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500553&lng=en&nrm=iso&tng=en
16. Vargas JA, Morales WJ, Flórez CX, Navarro JA, Guerrero CF, Morales MA. *Aspergillus flavus* endocarditis in an immunocompetent child. Case report. *Medical Mycology Case Reports*. 2018; 22: 48-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211753918300721>
17. Verma MK, Bharti AK, Jaiswal R, Gupta A, Gupta A. Fungal endocarditis in neonate. *Int J Contemp Pediatr*. 2020; 7 (9): 1923. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343914098_Fungal_endocarditis_in_neonate
18. Salloum S, Bugnitz CJ. A case report of infective endocarditis in a 10-year-old girl. *Clinics and Practice*. 2018; 8 (1070): 85-87. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326312131_A_Case_Report_of_Infective_Endocarditis_in_a_10-Year-Old_Girl
19. Tahazzul M, Singh SN, Sharma A, Khan MW. Co-infection with bacterial and fungal endocarditis in neonate and successful medical treatment. *Clinical Epidemiology And Global Health*. 2014; 2 (1): 47-49. Disponible en: [https://cegh.net/article/S2213-3984\(12\)00012-7/fulltext](https://cegh.net/article/S2213-3984(12)00012-7/fulltext)
20. Parada AC, Pereira N, Rojas JP. Endocarditis infecciosa en pediatría. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2022; 35 (142): 2159-2171. Disponible en: https://eipediatria.com/num_ants/octubre-diciembre-2022/ENDOCARDITIS_INFECIOSA_EN_PEDIATR%C3%8DA.pdf
21. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra GK, Choudhary R, Samantaray S et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: a systematic review of reported cases. *Mycoses*. 2021; 65 (3): 294-302. Disponible en: <https://login.research4life.org/tacsgr1doi.org/10.1111/myc.13398>
22. Enamorado AR, Yero RO, Ruiz A, Goro G, González M. Caracterización de pacientes con endocarditis infecciosa. *Rev Ciencias Médicas*. 2021; 25 (3): 1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v25n3/1561-3194-rpr-25-03-e4909.pdf>
23. Seitler S, Bruce C, Rosendahl U, Crucerescu E, Shore D, Rybicka J et al. Don't stop believing a unique case of fungal infective endocarditis. *JACC: Case reports*. 2021; 3 (4): 672-677. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666084921001868?via%3Dihub>
24. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an "Endocarditis Team". *Ann Cardiothorac Surg*. 2019; 8 (6): 621-629. Disponible en: <https://www.annalscts.com/article/view/16659/pdf>
25. Sandoe JAT, Ahmed F, Arumugam P, Guleri A, Horner C, Howard P, Perry J et al. Expert consensus recommendations for the provision of infective endocarditis services: updated guidance from the Joint British Societies. *Heart*. 2023; 0: 1-7. Disponible en: <https://heart.bmj.com/content/heartjnl/early/2023/03/09/heartjnl-2022-321791.full.pdf>
26. Sánchez-Ledesma M, Encinas-Sánchez D, Elvira-Laffond A. Endocarditis infecciosa: retos actuales y perspectiva futura. *RECCardioClinics*. 2021; 37 56 (3): 156-159. Disponible en: <https://www.reccardioclinics.org/es-endocarditis-infecciosa-retos-actuales-perspectiva-articulo-S2605153221000431>
27. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69 (1): 1-49. Disponible en: <https://www.vespescardiol.org/es-guia-esc-2015-sobre-el-articulo-S030089321500651X>
28. Baltimore RS, Gewitz MI, Baddour LM, Beeran LB, Jackson MA, Lockhart PB et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 uptodate. *AHA/ASA Journals*. 2015; 132 (15): 1487-1515. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000298>
29. Yakut K, Ecevit Z, Tokel NK, Varan B, Ozkan M. Infective endocarditis in childhood: a single center experience of 18 years. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021; 36 (2): 172-182. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/jcbs48zNhNqDTQx6jd3RsTn/?lang=en&format=pdf>
30. Kumar P, Kumar R, Kirtana J, Kodan P, Ray Y, Biswas A. Culture-negative fungal endocarditis. *Heart Mind*. 2019; 3: 27-30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/337182185_Culture-negative_fungal_endocarditis
31. Wilson ML. Critical factors in the recovery of pathogenic microorganisms in blood. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (2): 174-179. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X1930415X>
32. Rodríguez Díaz JC, coordinador. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2017. Disponible en: <https://seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>
33. Lopes A, Cortes JA, Zurita J, Guzman M, Alvarado T, de Queiroz F. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30 (3S1): 150-157. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140613000545>
34. Ferrer C, Fu M, Espiritu N, Parhuana A. Características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2019. *An Fac med*. 2020; 81 (4): 404-409. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/19503/16693>
35. Jiménez ME, Navarro M, Lorenzo MD, Cases C, Morte CM, Peñalva M. Contaminación de los hemocultivos en pediatría. ¿qué implica y qué podemos hacer para mejorar esta situación?. *RSI*. 2021; 0: [18] Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/contaminacion-de-los-hemocultivos-en-pediatría-que-implica-y-que-podemos-hacer-para-mejorar-esta-situacion/>
36. Burnham CAD, Yarbrough ML. Best practices for detection of bloodstream infection. *J Appl Lab Med*. 2019; 3 (4):

- 740-742. Disponible en: <https://academic.oup.com/jalm/article/3/4/740/5603177>
37. Cifuentes VS. Diagnóstico microbiológico de candidiasis invasoras a partir de hemocultivos. Instituto de Salud Pública de Chile. 2020. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Diagnostico%20microbiologico%20de%20candidiasis%20invasoras%20a%20partir%20de%20hemocultivos.pdf>
38. Brito Monteiro M, Sismeiro R, Negrao C, Jonet M, Simoa G. Fungal endocarditis: a case report. *Cureus*. 2021; 13 (12): e20156. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/78836-fungal-endocarditis-a-case-report#!/>
39. Badiiee P, Amirghofran AA, Ghazi M. Evaluation of noninvasive methods for the diagnosis of fungal endocarditis. *Med Mycol*. 2014; 52 (5): 530-536. Disponible en: <https://academic.oup.com/mmy/article/52/5/530/2802508>
40. Fuentes A, Rivera M, Canales J, Ávalos M, González R. Endocarditis fúngica, una causa infrecuente de lesión en válvula cardíaca nativa. *Rev ANACEM*. 2018; 11 (1): 18-22. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/10/1291712/11-1-1-27-31.pdf>
41. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of Infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55 (9): 2599-2608. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00635-17>
42. El-Ashry AH, Saad K, Obiedallah AA, Elhoufey A, Dailah HG, Hussein MSA. Molecular and serological diagnostic approach to define the microbiological origin of blood culture-negative 39 infective endocarditis. *Pathogens*. 2022; 11 (11): 1220. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/11/11/1220>
43. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25 (3): 326-331. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30449-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30449-X/fulltext)
44. Pavlina AA, Peacock JW, Ranginwala SA, Pavlina PM, Ahier J, Hanak CR. *Aspergillus* mural endocarditis presenting with multiple cerebral abscesses. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2018; 13: 107. Disponible en: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-018-0796-4>
45. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (9): 1230-1241. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00080-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00080-X/fulltext)
46. Akin H, Cilo BD, Ener B, Kazak E, Akalin H. The usefulness of mannan antigen and antimannan anti-body in the diagnosis of candidemia. *Research Square*. 2023; 0: 1-11. Disponible en: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-2862849/v1/a10c6ebe-5ca9-49e9-8052-e81d5a1062bd.pdf?c=1687966234>
47. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (suppl_1): S32-S44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
48. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (Suppl 2): S89-S94. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/72/Supplement_2/S89/6168268
49. Aldosari MA, Alghamdi MH, Alhamdan AA, Alamri MM, Ahmed AM, Aziz MS. Native valve fungal endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus*: management dilemma. *Oxf Med Case Reports*. 2020; (3): 83-86. Disponible en: <https://academic.oup.com/omcr/article/2020/3/omz147/5813554>
50. de Moraes-Pinto MI, Ferrarini MAG. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach. *J Pediatr*. 2020; 96 (Suppl 1): 47-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719305431>
51. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl 1): S32-44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
52. Solovev AS, Tsarapaev PV, Krylov VB, Yashunsky DV, Kushlinskii NE, Nifantiev NE. A repertoire of anti-mannan candida albicans antibodies in the blood sera of healthy donors. *40 Russ Chem Bull*. 2023; 72 (1): 263-268. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/368518332_A_repertoire_of_anti-mannan_Candida_albicans_antibodies_in_the_blood_sera_of_healthy_donors
53. Guinea J, coordinador. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2012. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia45.pdf>
54. Pontón J. Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26 (1): 8-14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-13135260>
55. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Curr Fungal Infect Rep*. 2017; 11: 35-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-017-0274-9>
56. Altintop YA, Ergul AB, Koc AN, Atalay MA. The role of combined use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis in pediatric intensive care unit. *Med Science*. 2021; 10 (4): 1368-1372. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnsteps/53/53-1619207352.pdf?t=1688067063>
57. White PL. Developments in fungal serology. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023; 17: 132-143. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-023-00462-4>
58. Seidler S, Bruce C, Rosendahl U, Crucerescu E, Shore D, Rybicka J et al. Don't stop beleaving a unique case of fungal infective endocarditis. *JACC: CASE REPORTS*. 2021; 3 (4): 672-677. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666084921001868?via%3Dihub>
59. Dixit N, Escobedo ES, Ebrahimi R. Use of the 1,3-β-D-glucan assay for the early detection of fungal endocarditis in a 45-year-old man. *Am J Case Rep*. 2020; 21: (8). Disponible en: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/926206>
60. Lin KP, Yeh TK, Chuang YC, Wang LA, Fu YC, Liu PY. Blood culture negative endocarditis: a review of laboratory diagnostic approaches. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 317-327. Disponible en: <https://www.dovepress.com/blood-culture->

- negative-endocarditis-a-review-of-laboratory-diagnostic-peer-reviewed-fulltext-article-IJG
61. Al Ali M, Xi J, Coudray AJ. Comparisons of molecular methods in the diagnosis of pathogenic fungi. IJSTR. 2015; 0: 234-236. Disponible en: <https://www.ijstr.org/final-print/sep2015/Comparisons-Of-Molecular-Methods-In-The-Diagnosis-Of-Pathogenic-Fungi.pdf>
 62. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (5): 257-264. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X1200064X>
 63. Bastos RC, Alves EF, Neves AM, Vasconcelos CFM, Brito EHS de, Fontenelle RO dos S. Molecular diagnosis compared to conventional diagnosis for rapid detection of resistant strains of *Candida* spp. Res Soc Dev. 2023; 12 (4): [14]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41088>
 64. Kim WB, Park C, Cho SY, Chun HS, Lee DG. Development of multiplex real-time PCR for rapid identification and quantitative analysis of aspergillus species. PLoS One. 2020; 15 (3): 1-11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229561>
 65. Codreanu SI, Ciurea CN. *Candida* spp. DNA extraction in the age of molecular diagnosis. Microorganisms. 2023; 11 (4): 818. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/4/818>
 66. Aldosari MA, Alghamdi MH, Alhamdan AA, Alamri MM, Ahmed AM, Aziz MS. Native valve fungal endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus*: management dilemma. OMCR. 2020 3: 83-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104203/>
 67. Sabino R, Simoes H, Veríssimo C. Molecular detection of aspergillus: application of a real-time PCR multiplex assay in tissue samples. J Fungi (Basel). 2020; 6 (1): 11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/1/11>
 68. Egger M, Jenks JD, Hoenigl M, Prattes J. Blood *Aspergillus* PCR: the good, the bad, and the ugly. J Fungi (Basel). 2020; 6 (18): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151127/>
 69. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. Cochrane Libr. 2019; 9: [34]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009551.pub4/full>
 70. Brito Monteiro M, Sismeiro R, Negrao C, Jonet M, Simoa G. Fungal endocarditis: a case report. Cureus. 2021; 13 (12): e20156. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/78836-fungal-endocarditis-a-case-report#!/>
 71. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017; 6 (suppl_1): S32-S44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
 72. Falci DR, Pasqualotto AC. Clinical mycology in Latin America and the Caribbean: A snapshot of diagnostic and therapeutic capabilities. Mycoses. 2019; 62 (4): 368-373. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/myc.128
 73. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN, Lemos EV. Candidemia en Colombia. Biomédica. 2020; 40:195-207. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4400>
 74. Rodrigues ML, Nosanchuck JD. Fungal diseases as neglected pathogens: a wake-up call to public health officials. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(2): 1-9. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0007964&type=printable>

Correspondencia:

Lucía Solé Morales

E-mail: lucia.solemorales28@gmail.com