

Enfermedad fúngica invasiva por *Purpureocillium lilacinum*, a propósito de un caso

Pérez-Guzmán Antoniellys^{1a}, Roa-Díaz Yusely^{1b}, Dolande-Franco Maribel², Frey-Carrillo Juan³, Rodríguez-García Benny^{4c}, Stanchieri-Andueza Mariana^{4d}, García-Cortez María^{5e}, Briceño-Lizcano Mayrin^{5f}, Toro-Andrade Claudia^{5g}, Drummond-Suinaga Tatiana^{4h}, Galíndez-Landaeta María Eugenia⁴ⁱ, Troncone Azócar Angela^{6j}

¹Residente de primer año de Postgrado de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Caracas. ²Magister Scientiarum en Micología. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. División de Micología. Caracas. ³Licenciado en Bioanálisis. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. División de Micología. Caracas. ⁴Especialista en Infectología Pediátrica. Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas. ⁵Residente de segundo año de Postgrado de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Caracas. ⁶Especialista en Infectología Pediátrica. Director Sección de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas.

RESUMEN

Purpureocillium lilacinum, es un moho saprófito, filamentoso, que habita en el suelo y vegetación, los conidios pueden infectar al humano por vía inhalatoria y traumatismo cutáneo. Es un patógeno oportunista causante de infección en inmunocomprometidos. Se han documentado 101 casos en el mundo, uno en Latinoamérica. Se expuso caso de escolar masculino de 8 años, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda M2, refractaria al tratamiento quimioterápico. Portador de catéter de port, con fiebre intermitente, lesiones algodonosas en paladar blando y duro, úlcera en cara lateral de lengua, ectima en rostro, aumento de volumen en sitio de inserción de catéter, neutropenia profunda y prolongada, trombocitopenia y anemia severa. Inicialmente, cultivos para bacterias y hongos reportaron negativos, pero el paciente poseía factores de riesgo infeccioso. Ante esto se administró antibioticoterapia, con mejoría parcial, con persistencia de la fiebre. Se realizó retrocultivo de catéter de port, hemocultivo periférico, biopsia de lesión de cara y sitio de inserción de catéter, aislándose *Purpureocillium lilacinum*. Ante esto se indicó voriconazol por 10 días, el cual cumplió sin respuesta. Tras la aplicación de este esquema sin

mejoría sostenida, el paciente fallece. Se concluye que el uso de antimicóticos en pacientes inmunodeprimidos y demora en el diagnóstico aumentan los casos de micosis por hongos filamentosos. Se recomienda la toma de hemocultivos y/o biopsias de lesiones sugestivas de micosis. En vista de considerarse una infección oportunista emergente, se planteó presentar este caso inusual por este patógeno, con una revisión bibliográfica para su documentación.

Palabras clave: *Purpureocillium*; *Paecilomyces lilacinus*; Micosis; Oportunistas; Infecciones fúngicas invasivas.

Invasive disease due to *Purpureocillium lilacinum* a case report

SUMMARY

Purpureocillium lilacinum is a saprophytic, filamentous mold that lives in soil and vegetation. The conidia can infect humans through inhalation and skin trauma. It is an opportunistic pathogen that causes infection in immunocompromised patients. 101 cases have been documented in the world, one in Latin America. A case

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2023.34.2.4>

ORCID^a: <https://orcid.org/0000-0002-5856-1244>

ORCID^b: <https://orcid.org/0000-0002-2192-2800>

ORCID^c: <https://orcid.org/0000-0001-8092-629X>

ORCID^d: <https://orcid.org/0000-0002-1157-5761>

ORCID^e: <https://orcid.org/0000-0001-8166-552x>

ORCID^f: <https://orcid.org/0000-0002-4757-9932>

ORCID^g: <https://orcid.org/0000-0001-6778-0812>

ORCID^h: <https://orcid.org/0000-0002-5112-4738>

ORCIDⁱ: <https://orcid.org/0000-0003-2888-260X>

ORCID^j: <https://orcid.org/0000-0002-7740-2628>

Responsable: Dra. Antoniellys Del Valle Pérez Guzmán. Dirección: Sección de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. Tel: +58-424-8094634. Correo electrónico: antoniellysperez@gmail.com

Historial del artículo: Recibido en su forma original: 03-08-2023. Aprobado con modificación: 29-01-2024. Publicado on-line: 09-09-2024.

Esta obra está bajo una licencia de **Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0**

Internacional 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

of an 8-year-old male schoolboy was presented, with a diagnosis of M2 acute myeloblastic leukemia, refractory to chemotherapy treatment. Carrier of a port catheter, with intermittent fever, cottony lesions on the soft and hard palate, ulcer on the lateral surface of the tongue, ecthyma on the face, increased volume at the catheter insertion site, deep and prolonged neutropenia, thrombocytopenia and severe anemia. Initially, cultures for bacteria and fungi were negative, but the patient had infectious risk factors. Given this, antibiotic therapy was administered, with partial improvement, with persistence of fever. Retroculture of the port catheter, peripheral blood culture, biopsy of the facial lesion and catheter insertion site were performed, and *Purpureocillium lilacinum* was isolated. Given this, voriconazole was indicated for 10 days, which he completed without response. After the application of this scheme without sustained improvement, the patient died. It is concluded that the use of antifungals in immunosuppressed patients and delay in diagnosis increase cases of mycosis due to filamentous fungi. Taking blood cultures and/or biopsies of lesions suggestive of mycosis is recommended. In view of it being considered an emerging opportunistic infection, it was proposed to present this unusual case due to this pathogen, with a bibliographic review for its documentation.

Keywords: *Purpureocillium*; *Paecilomyces lilacinus*; Mycosis; Opportunistic; Invasive Fungal Infections.

INTRODUCCIÓN

Purpureocillium lilacinum, anteriormente conocido como *Paecilomyces lilacinus*, es un moho saprófito y filamentoso que existe en el suelo y en la vegetación en descomposición, puede producir conidios y esporas e infectar el tejido humano y se ha convertido en un patógeno emergente causante de infección principalmente en huéspedes inmunocomprometidos¹.

Se describió por vez primera hace más de un siglo, y en las últimas décadas se ha observado el aumento del número de aislamientos en muestras clínicas, generalmente en piel, tejido subcutáneo, región ocular y mucosas, causando enfermedad invasiva y ocasionando resistencia a diversos antifúngicos².

Se han documentado en el mundo 101 casos, distribuidos de la siguiente manera: Europa 36, Asia 14, África 14, América del norte 35; un caso en Centroamérica y Latinoamérica, respectivamente³.

La infección por el *Purpureocillium lilacinum* se considera una infección oportunista emergente, por lo que se plantea la presentación de un caso inusual por este patógeno, así como realizar una revisión bibliográfica y documentar el mismo.

CASO CLÍNICO

Escolar masculino de 8 años, natural y procedente de Maturín, Estado Monagas, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda M2 desde 2020, refractaria al tratamiento quimioterápico, portador de catéter de port, quien ingresó a hospitalización para cumplimiento de tratamiento quimioterápico (Flag IDA: fludarabina, asparaginasa, idarrubicina y citarabina); al 7^{mo} día de estancia hospitalaria presentó fiebre intermitente, dos a tres episodios al día, cuantificados en 38,5 °C, atenuada con acetaminofén y eritema en región malar, realce papilar, lesiones algodonosas en cavidad oral y descenso en índices hematimétricos (hemoglobina 7,5 g/dL, plaquetas 68 000 µL y conteo absoluto de neutrófilos (CAN): 0 células).

Paciente que poseía factores de riesgo infecciosos como ser portador de catéter de port y neutropenia febril severa por lo que se realizó toma de cultivo para bacterias y hongos que reportaron negativos. Se mantuvo hospitalizado un mes previo a su ingreso, se indicó antibioticoterapia con vancomicina (11 días), cefepime (11 días), fluconazol (10 días) y nistatina tópica (14 días), presentando mejoría parcial de las lesiones, pero sin que estas desaparecieran, continuando los episodios febriles intermitentes con las mismas características anteriores.

En el día 22 de su hospitalización reaparecieron lesiones algodonosas en cavidad oral, con úlcera en cara lateral izquierda de lengua de (2,5 x 3,5 cm), fondo con abundante fibrina, dolorosa y se asoció lesión en piel con características de ectima ubicada en la región malar izquierda cuyas dimensiones fueron de 2 x 2 cm (Figura 1) por lo que se indicó terapia antimicrobiana con vancomicina (21 días), meropenem (24 días) y anfotericina B (17 días) con resolución de lesiones, fiebre y recuperación de parámetros hematimétricos, los cultivos periféricos y de lesiones se reportaron negativos, en consecuencia se suspendieron antibióticos y se planteó egreso por servicio de Infectología.

Permaneció afebril durante 10 días, en el transcurso del segundo protocolo de quimioterapia (Flag IDA: fludarabina, asparaginasa, idarrubicina y citarabina), reapareció hipertermia dos o tres veces al día, así como, las lesiones algodonosas en carrillos, dorso y bordes de la lengua, en esta última, se asoció úlcera en la cara lateral de 3,5 x 4 cm; los hallazgos en los exámenes de laboratorio incluyeron neutropenia profunda y prolongada, CAN en cero (0) por 35 días; trombocitopenia (7 000 µL) y anemia (6,3 g/dL) ambas severas (Tabla 1); por lo que se reinició vancomicina (23 días), meropenem (23 días), caspofungina (11 días) sin mejoría clínica, progresaron las lesiones

a paladar duro, aumento de volumen de coloración violácea en área de inserción de catéter (6 x 5,5 cm), dolorosa son signos de flogosis (Figura 1 y 2). Se planteó diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva, el ecosonograma abdominal no reportó alteraciones y el hallazgo de la evaluación oftalmológica fue queratitis en ojo derecho. Los hemocultivos de sangre periférica y de catéter de

port, asimismo, las biopsias de lesiones faciales y del bolsillo del puerto del catéter identificaron aislamiento de *Purpureocillium lilacinum* (Figura 2, 3 y 4) e inició voriconazol (dosis 8 mg/kg/día) durante 10 días, sin embargo, tuvo evolución tórpida y fallece a los 84 días de estancia hospitalaria, aún bajo tratamiento antifúngico.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio caso clínico. Infectología Pediátrica, Hospital Universitario de Caracas.

Fecha	16/02/22	21/02/22	05/03/22	28/03/22	05/04/22	18/04/22	29/04/22	02/05/22	8/05/22	12/05/22
Leucocitos	12.100	20	260	3.400	4.500	0,03	40	30	0,07	0
Neutrófilos	10 %	---	----	22,1 %	46,5 %	---	---	----	----	---
Linfocitos	89 %	---	----	48,2 %	44,85 %	---	---	----	----	---
HGB	9,3	7,5	9	8,1	9	12,4	7,2	8,8	6,9	8,4
HTC	28,8	22,2	23,4	24,1	28	37,7	26,2	25,5	19,2	28
VCM	83,5	82,8	28,7	85,5	87	85,9	82,8	81	79,3	---
HCM	26,8	28	26	28,7	28	28,2	28,1	28,2	28,5	----
CHCM	32,2	33,8	34	33,6	32,1	32,9	34	34,5	35,2	----
Plaquetas	122 000	68 000	14 000	78 000	121 000	7 000	7 000	6 000	22 000	10 000
CAN	1 210	0	0	751	2 092	0	0	0	0	0

Abreviaturas: HGB: hemoglobina; HTC: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CAN: contaje absoluto de neutrófilos.
Fuente: Datos de historia clínica.



Figura 1. Lesiones en cara y mucosa oral: se observan algodonosas en dorso de lengua y paladar blando, úlcera en cara lateral izquierda de lengua de 3,5 x 4 cm; lesión en región malar sugestivo de ectima de 2 x 2 cm. Autoría: cortesía de Juan Frey.



Figura 2. a) aumento de volumen, con áreas de necrosis y signos de flogosis en sitio de inserción de catéter de 4,5x4 cm; b) lesión de piel y partes blandas sugestivo de ectima en extremidad. Autoría: cortesía de Juan Frey.

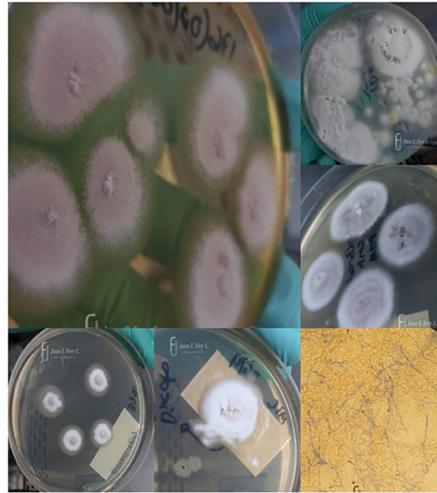


Figura 3. Muestras correspondientes a retrocultivo de catéter de port, biopsia de lesión de cara y sitio de inserción de catéter. Autoría: cortesía de Juan Frey.

Tipo de cultivo con medio agar dextrosa de patata (PDA), se visualizan las colonias fúngicas en color blanquecino y otras púrpuras (fotos superiores e inferiores derecha y media). Se realizó examen directo con KOH + Tinta Parker objetivo 40x y 100x donde se observó hifas hialinas septadas, largas y dicotómicas y al examen directo de la colonia se evidenciaron conidióforos con fiáldes con extremo muy fino que portan conidios elipsoidales o fusiformes en cadenas con las características antes descritas y siguiendo las claves de identificación taxonómica se identificó el agente causal (foto inferior izquierda).

**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**
Centro Universitario UCV, Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cód. 1041
Teléfono: (0212) 219 1422
RIF: G-20001911-1

Fecha / Hora: 20-04-2022 / 15:02:48

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Nro Ficha: 2126560 Cédula: V 0 Fecha Registro: 23-03-2022

Nombre y Apellido: [REDACTED]

Fecha Nacimiento: [REDACTED] Edad: 8 Año(s) 3 mes(es) 19 día(s)

Procedencia: Hospital Clínico Universitario de Caracas Tif: [REDACTED]

Medico: NO INFORMA Estado: MONAGAS

LABORATORIO: CULTIVOS MICOLÓGICOS

Información de la Muestra				
Id Muestra	Fecha Muestra	Muestra	Exámen	Fecha Resultado
6690305	25-03-2022	SANGRE	CULTIVOS PARA HONGOS	20-04-2022

Examen Directo

Identificación

Paecilomyces lilacinus

Observaciones:
El hongo aislado es filamentoso y saprófito y según la condición clínica del paciente puede ser patógeno oportunista, es importante la correlación con el contexto clínico del paciente.

Certificado por: Maribel Dolande

Figura 4. Reporte de hongo aislado con nomenclatura en muestra de sangre (hemocultivo). Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela.

Fuente: Datos de historia clínica de cultivos procesados en Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

DISCUSIÓN

Con un número cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos en riesgo de infecciones oportunistas, la presión selectiva causada por el uso generalizado de antimicóticos y la demora en los diagnósticos, las micosis causadas por hongos filamentosos están en aumento⁴.

En relación con la localización se describe como más frecuente la piel, reportándose afectación también de ojo, senos paranasales, pulmón e infecciones sistémicas diseminadas. En el caso presentado, el paciente comenzó con afectación cutánea, y posteriormente enfermedad invasiva diseminada, al igual que lo descrito en la serie de casos de Sprute et al (2021), quienes

concluyeron mayor afectación de ese tejido (36,6 %) y la diseminación fue de 14,6 %⁵.

Con respecto a las manifestaciones clínicas son variadas y van desde micosis superficiales hasta infecciones sistémicas potencialmente mortales⁶. En el paciente descrito se registraron: fiebre, lesiones ulcerosas y algodonosas en cavidad oral, dolorosas; lesión ulcerada necrótica, queratitis ocular e infecciones dermatológicas y partes blandas. Esto se corresponde con lo documentado en la literatura consultada, apreciándose en los hallazgos de Sprute et al. (2021)⁵, fiebre con un 33,7 %, dolor 39,6 % y lesiones en piel 28,7 %. Igualmente, Saghrouni et al en Túnez (2013)⁷, cuya paciente presentó lesiones dermatológicas.

El diagnóstico se realiza a través de cultivos y examen histopatológico. Se tomaron muestras de retrocultivo de catéter de port, biopsia de lesión de cara y sitio de inserción de catéter, se montaron en medio Agar de Dextrosa y Patata (PDA, por sus siglas en inglés), las colonias fúngicas se presentan de color blanco al principio, luego en su mayoría se vuelven de color púrpura a violáceo. Se realizó examen directo con KOH+Tinta Parker del hemocultivo en donde se observaron hifas hialinas septadas, largas y dicotómicas y al examen directo de la colonia se evidenciaron conidióforos con fiálides con extremo muy fino que portan conidios elipsoidales o fusiformes en cadenas con las características antes descritas. El examen histopatológico del tejido infectado puede mostrar esporulación adventicia con fiálides y conidios⁸, y siguiendo las claves de identificación taxonómica se identifica el agente causal, similar a lo documentado en el paciente y comparable con lo que determinaron Roque et al en Chile en el 2003⁹ y Saghrouni et al en Túnez (2013)⁷.

En relación con el tratamiento se describe, resistencia a múltiples esquemas antifúngicos y sensibilidad *in vitro* variable a voriconazol y posaconazol¹⁰. Sprute et al (2021)⁵ evaluaron la susceptibilidad antifúngica encontrando que anfotericina B, fluconazol, flucitosina y el itraconazol fueron los menos activos *in vitro*. Posaconazol y voriconazol tuvieron concentración inhibitoria mínima más baja. Todas las equinocandinas probadas mostraron datos contrastantes con actividad *in vitro* variable contra *P. lilacinum* concordante con el paciente descrito distinto a lo documentado por Roque et al (2003)⁹, cuyo paciente recibió anfotericina B e itraconazol con buena respuesta clínica.

Es importante señalar que puede ocurrir colonización del catéter en vista de ser un hongo que se encuentra en la naturaleza, sin embargo, cuando el aislamiento se realiza tanto en

retrocultivo de catéter como hemocultivo periférico, los diferentes manuales y actualizaciones indican retiro inmediato del mismo¹¹.

La evolución y pronóstico es dependiente tanto del momento y del tipo de pauta antifúngica como de la adición de inmunosupresores y corticoides. Por lo que se refiere al caso del paciente clínico en análisis, se observó una neutropenia profunda prolongada y se cumplieron distintas pautas de antifúngicos, la respuesta no fue satisfactoria y falleció. Esta circunstancia se diferencia de lo documentado por Roque et al (2003)⁹, quienes tras aplicar un esquema con antifúngicos combinados durante 27 y 60 días obtuvieron respuesta satisfactoria. Igualmente, lo reportado por Salazar et al (2020) en México¹, que tras cumplir esquema con dos antifúngicos combinados hubo resolución completa de la infección.

CONCLUSIONES

El conocimiento actual sobre las infecciones por *Purpureocillium lilacinum* se basa principalmente en informes y pequeñas series de casos. Esto condicionado a la falta de ensayos clínicos en los cuales se haya definido la estrategia idónea para el manejo de la enfermedad.

Considerando la frecuencia de infecciones por hongos oportunistas en el paciente inmunocomprometido, con variado perfil de sensibilidad a los antifúngicos, se recomienda la toma de hemocultivos y/o biopsia de lesiones sugestivas de micosis, a fin de hacer diagnóstico etiológico e instaurar la terapia antimicótica adecuada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de esta revisión están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

REFERENCIAS

1. Salazar-González MA, Violante-Cumpa JR, Alfaro-Rivera CG, Villanueva-Lozano H, Treviño-Rangel R de J, González GM. *Purpureocillium lilacinum* as unusual cause of pulmonary infection in immunocompromised hosts. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2020 [citado 24

- may 2022];14(4):415-419. Disponible en: <https://jcdc.org/index.php/journal/article/view/32379722/2242>
2. López-Medrano R, Pérez-Madera A, Fuster Foz C. Infecciones oculares por *Purpureocillium lilacinum*: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2015 [citado 25 de mayo de 2022];32(2):111-114. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-infecciones-oculares-por-purpureocillium-lilacinum-S1130140614000370>
 3. Seidel D, Durán Graeff LA, Vehreschild MJGT, Wisplinghoff H, Ziegler M, Vehreschild JJ, et al. FungiScope™ - Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses* [Internet]. 2017 [citado 24 may 2022];60(8):508-516. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730644/>
 4. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 24 may 2022]; 21(8):e246-e257. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309920307842>
 5. Sprute R, Salmanton-García J, Sal E, Malaj X, Ráčil Z, Ruiz de Alegría Puig C, et al. Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature. *JAntimicrob Chemother* [Internet]. 2021 [citado 23 may 2022];76(6):1593-1603. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab039>
 6. Khalique Z, Hatipoğlu S, Rosendahl U, Mohiaddin R. Unusual complicated fungal endocarditis in a patient with vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019 [citado 23 may 2022];107(4):e269-e271. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497518314978>
 7. Saghrouni F, Saidi W, Ben Said Z, Gheith S, Ben Said M, Ranque S, et al. Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Purpureocillium lilacinum* in an immunocompetent patient: case report and review. *Med Mycol* [Internet]. 2013 [citado 24 may 2022];51(6):664-668. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.757656>
 8. Accetta J, Powell E, Boh E, Bull L, Kadi A, Luk A. Isavuconazonium for the treatment of *Purpureocillium lilacinum* infection in a patient with pyoderma gangrenosum. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 23 may 2022];29:18-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.05.006>
 9. Roque E J, Navarro N M, Toro V G, González L I, Pimstein L M, Venegas B E. Infección sistémica por *Paecilomyces lilacinus* en un paciente inmunodeprimido pediátrico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2003 [Citado 23 may 2022];131(1):77-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003000100012>
 10. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, Monzon A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces spp.* *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2008 [citado 24 may 2022];52(8):2926-2928. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00538-08>
 11. Sánchez Granados JM, Serrano Ayestarán OS, González Salas E, Gutiérrez Márquez S. Infección relacionada con el catéter venoso central. *Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Protoc diagn ter pediatr.* [Internet]. 2021 [citado 30 may 2022];1:555-572. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/40_infeccion_cateter_venoso_central.pdf