

Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos: perfil clínico-epidemiológico y de respuesta farmacológica en un Hospital de tercer nivel en México

Laura Angélica Rodríguez Dorantes,* Valeria Gómez Toscano,** Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado,***
 Luisa Díaz García****

*Residente de Infectología Pediátrica, **Médico adscrito al servicio de Infectología, ***Jefe de departamento de Anatomía Patológica, ****Asesora de investigación. Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una de las causas de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos. Dentro de los hongos filamentosos, el más frecuente es *Aspergillus spp.* seguido de *Hyalohyphomycosis sp.* y *Zygomycetes sp.* causantes de mucormicosis. Su aislamiento microbiológico puede ser difícil, por lo que es importante la sospecha diagnóstica de acuerdo con los factores de riesgo asociados, así como el inicio temprano del tratamiento específico para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica en los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría. **Material y métodos:** Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de IFI de las hojas de egresos hospitalarios de la base de datos de patología y de micología. Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG. Se capturó la información en una base de datos en Excel y se realizó análisis estadístico descriptivo con el paquete comercial SPSS 21.0. **Resultados:** Se identificaron 31 pacientes: 18 (58%) con aspergilosis, nueve (30%) con fusariosis y cuatro (12%) con mucormicosis. La población masculina fue ligeramente más afectada con 17 (55%) pacientes diagnosticados de este sexo. El rango de edad afectado fue desde los 16 días de vida hasta los 16 años. Los principales diagnósticos de base que causaron la inmunosupresión fueron en los hematooncológicos: leucemia aguda linfocítica y en aquellos con inmunodeficiencias primarias: enfermedad granulomatosa crónica. En aspergilosis, la presentación más frecuente fue la forma pulmonar con 61% (11), seguida de la cerebral con 17% (3), la cutánea con 11% (2), y finalmente la rinosinusal y la otomastoidea con 6% (1) cada una. De los casos de fusariosis, tres (33%) cursaron con ectima gangrenoso y dos (22%) con bacteriemia, entre otros. Para mucormicosis, 75%

Invasive fungal disease due to filamentous fungi: clinical-epidemiological profile and pharmacologic response in a Third Level Hospital in Mexico

ABSTRACT

Introduction: The invasive fungi disease (IFD) are cause of morbidity and mortality in immunodeficient patients. Among the filament fungi, the most frequent is *Aspergillus spp.*, follow by *Hyalohyphomycosis* y *Zygomycetes* that causes mucormycosis. Its microbiological determination could be difficult; therefore, it is important de diagnosis suspicion according to risk factors and if so, start specific treatment and increase the disease prognosis.

Objectives: To describe the epidemiological and clinic features, and the pharmacological response among pediatric patients with IFD by filament fungi between January 1st, 2011 to December 31st, 2017 from Instituto Nacional de Pediatría. **Material y methods:** It was made a patient list, who had an IFD, took from hospital discharge data, and data from Pathology and Mycology Services. It was taken information from the clinical records corresponding to the statistical variables that included patient with IFI according to ECORTC/MSG diagnosis criteria. The information was included in an Excel program database and analyzed by SPSS 21.0 descript statistic. **Results:** 31 patients were identified: 18 (58%) had Aspergillosis, 9 (30%) Fusariosis, and 4 (12) Mucormycosis. The age range was from 16 days-old to 16 years old. The most important comorbidities for immunosuppression were oncohematological causes: acute lymphoblastic leukemia, and Primary Immunodeficiencies: chronic granulomatosis disease. In Aspergillosis the most frequent clinical presentation was pulmonary 61% (11), follow by brain 17% (3), skin 11% (2), rhinosinual and otomastoid 6% (1) each one. Of the cases fusariosis that in total were 9 cases 3 (33%) ecthyma gangrenosum, 2 (22%) with bacteremia and other presentations that included only one patient was neurological impairment. For Mucormycosis, four patients were reported. 75% rhinoorbital and one case representing 25% as necrotizing enterocolitis. The 80% received monotherapy, 60%

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

de los pacientes presentaron afectación rinoorbitaria, y sólo un caso que representó el 25%, se manifestó como enterocolitis necrosante. El 80% recibió monoterapia, 60% con voriconazol y 20% con anfotericina. La duración del tratamiento promedio fue de 116 días (14-540 días). **Conclusiones:** El estudio replicó resultados similares a los descritos en otras poblaciones. De acuerdo con las características clínicas referidas, es importante tener un alto índice de sospecha de las IFI por hongos filamentosos en pacientes inmunosuprimidos para realizar un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible, con la finalidad a su vez de mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Palabras clave: Hongos filamentosos, enfermedad fúngica invasiva.

*with voriconazole and 20% with amphotericin duration of the average treatment was 116 days (14-540 days). **Conclusions:** The study replicated similar results in other clinical studies. According to the clinical characteristics referred to keep high suspected of these infections due to the fatal outcome with which they usually attend.*

Key words: Invasive fungal disease, filamentous fungi.

INTRODUCCIÓN

La importancia de las IFI por hongos filamentosos radica en que confieren una alta mortalidad. Se debe considerar en los pacientes con inmunocompromiso y gravemente enfermos.^{1,2} En los últimos años se ha modificado la epidemiología de estas infecciones, dada la mayor supervivencia en enfermos hematooncológicos, el mayor número de pacientes trasplantados, así como el uso de profilaxis que incrementa la incidencia de los hongos filamentosos. Existe información mundial sobre la epidemiología de estas enfermedades, clínica, tratamiento y respuesta al mismo; sin embargo, en México hay escasa información al respecto. El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel, centro de referencia para enfermedades hematooncológicas, inmunodeficiencias primarias y trasplante de células hematopoyéticas, donde la principal causa de muerte es la infecciosa. La carga de pacientes susceptibles a estas infecciones es importante.

El objetivo es describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica de los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre de 2017 del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ejes del estudio: observacional, retrospectivo, descriptivo y retrolectivo.

Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de IFI por hongos filamentosos (especies de *Aspergillus*, *Fusarium* y *Zygomycetes*) de las hojas de egresos hospitalarios y bases de datos de patología y micología.

Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI por hongos filamentosos de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG.³ Se capturó la información en una base de datos de Excel y se realizó análisis estadístico en SPSS 21.0.

RESULTADOS

Frecuencia de pacientes con IFI por hongos filamentosos

Se identificaron 31 pacientes que cumplieron los criterios para IFI por hongos filamentosos en el periodo de 2011 a 2017, de los cuales 18 (58%) fueron diagnosticados con aspergilosis, nueve (30%) con fusariosis y cuatro (12%) con mucormicosis (*Figura 1*).

Distribución por sexo y edad de la población de estudio

Se observó una frecuencia ligeramente mayor en la población masculina con 17 casos (55%). El rango de edad iba desde los 16 días de vida hasta los 16 años; el grupo de edad más frecuente fue el de los tres años, en el que se presentaron cinco casos.

Tipo de inmunosupresión de los pacientes con IFI por hongos filamentosos

Los diagnósticos de base que causaron la inmunosupresión fueron leucemia aguda linfoblástica en 11 casos, enfermedad granulomatosa crónica de la infancia en cuatro casos, anemia aplásica en tres casos, leucemia aguda mieloide en dos casos y un

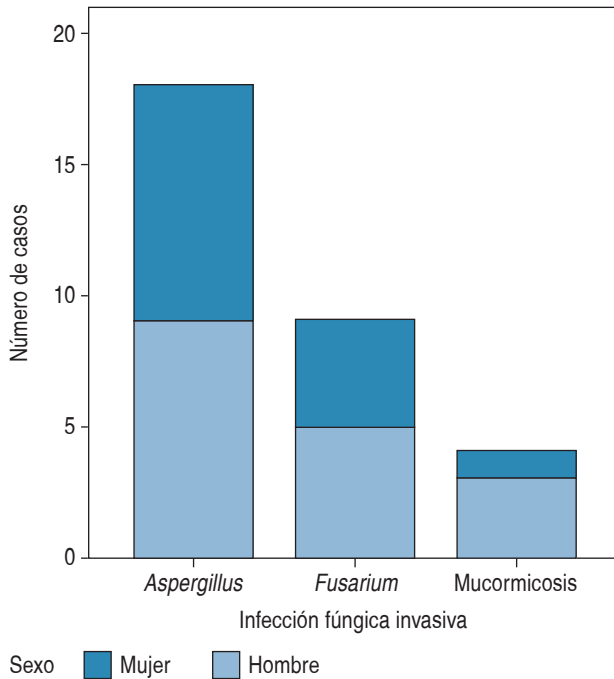


Figura 1. Tipo de infección fúngica invasiva y frecuencia de acuerdo con sexo.

caso de cada uno de los siguientes: síndrome de hiper-IgE, agammaglobulinemia, Wiskott Aldrich, osteosarcoma osteoblástico, trombocitopenia amegacariocítica, prematurez, sarcoma, linfoma de Hodgkin, inmunodeficiencia combinada grave, post-TAMO día +444, y un paciente sano al cual no se le identificó ninguna inmunodeficiencia. En los cuadros se mencionan de acuerdo con dos grupos, el de enfermedades hematológicas (EHO) y otro de inmunodeficiencias primarias (IDPs) (*Cuadro I*).

Dentro del grupo de los pacientes hematológicos, la fase de la quimioterapia, en la cual se encontraban era de inducción, que también tiene relación con el hecho de que la mayor parte de los pacientes tenían leucemia aguda.

Presentación clínica de las IFI por hongos filamentosos, tratamiento indicado (fármaco y días de tratamiento) y desenlace de acuerdo con el tipo de micosis invasiva

En el análisis acorde a cada especie de hongo filamentosos:

En aspergilosis, la presentación más frecuente fue la pulmonar con 11 casos (61.1%), seguida de cerebral

Cuadro I. Diagnósticos que causan inmunosupresión.

Diagnósticos de los pacientes con inmunodeficiencias primarias		
	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad granulomatosa crónica	4	40.0
Hiper IgE	1	10.0
Agammaglobulinemia	1	10.0
Prematurez	1	10.0
Wiskott Aldrich	1	10.0
Sano	1	10.0
Inmunodeficiencia combinada grave	1	10.0
Total	10	100.0
Diagnósticos de los pacientes con enfermedades hematológicas.		
	Frecuencia	Porcentaje
LAL	11	52.4
Anemia aplásica	3	14.3
LAM	2	9.5
Osteosarcoma osteoblástico	1	4.8
Trombocitopenia amegacariocítica	1	4.8
Sarcoma	1	4.8
Linfoma de Hodgkin	1	4.8
Post TAMO + 444	1	4.8
Total	21	100.0

Cuadro II. Presentación clínica en aspergilosis.

Presentación clínica		
	Frecuencia	Porcentaje
Pulmonar	11	61.1
Cerebral	3	16.7
Piel	2	11.1
Otomastoidea	1	5.6
Rinosinusal	1	5.6
Total	18	100.0

en tres de ellos (16.7%), cutánea en dos (11.1%), rinosinusal y otomastoidea, con un caso cada una (5.6%) (*Cuadro II*).

Las alteraciones encontradas por estudios de imagen en el caso de la pulmonar fueron bronquiectasias en 16%, consolidación en 11% y nódulos pulmonares en 11%. En el caso de los pacientes con afectación al sistema nervioso central, las alteraciones reportadas por tomografía fueron lesiones

hipodensas cerebrales sugerentes de isquemia cerebral (*Figura 2*).

De los aislamientos, en nueve casos se tipificó sólo el género *Aspergillus spp.*, en el resto de los casos sí se logró la identificación de la especie: *A. flavus* en dos pacientes, seguida de un caso de *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. versicolor*.

En cuanto al tratamiento, el 40% recibió voriconazol como monoterapia y como segunda opción más utilizada fue la combinación de voriconazol con anfotericina B complejo lipídico.

A pesar del tratamiento, la mayoría tuvo un desenlace fatal (60% de los casos).

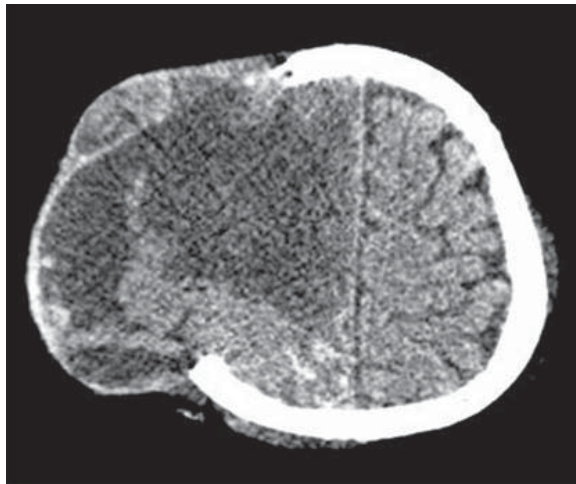


Figura 2. Absceso cerebral por *Aspergillus spp.* TC de cráneo con contraste, ventana de tejidos blandos, corte axial. Masculino de 16 años. Anemia aplásica. En el hemisferio derecho del cerebro hay una zona de menor densidad que se extiende por fuera de la calota, presenta pared definida y gruesa por fuera, misma que sobresale con el contraste (absceso cerebral). Se observa aparente realce de las leptomeninges en los surcos en lóbulo parietal derecho (meningitis).

Cuadro III. Presentación clínica en fusariosis.		
Presentación clínica		
	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones cutáneas	2	22.2
Fascitis necrosante	1	11.1
Fiebre sin foco	1	11.1
Deterioro neurológico	1	11.1
Alteraciones gastrointestinales	1	11.1
Síntomas respiratorios	1	11.1
Bacteriemia	2	22.2

En el caso de fusariosis, se identificaron nueve casos como *Fusarium spp.*, de los cuales dos (22.2%) presentaron alteraciones en piel, descritos como ectima gangrenoso y otro con fascitis necrosante con afectación rinosinusal, dos pacientes (22.2%) con bacteriemia por *Fusarium spp.* y otra presentación incluyó sólo a un paciente con deterioro neurológico, otro con alteraciones gastrointestinales, otro con síntomas respiratorios inferiores, y uno sólo con fiebre sin foco (*Cuadro III*). En cuanto al cuadro clínico, 78% tuvo fiebre y el resto se refirió eutérmico.

De los nueve pacientes, sólo a dos se le realizó estudio imagenológico; en el que presentó afectación pulmonar, la resonancia magnética se reportó como en panal de abeja (*Figura 3*) y en el otro sólo se observó afectación de tejidos blandos (ocular).

Los aislamientos se hicieron en orina en cuatro (44%) pacientes, en piel y sangre en dos (22%), sólo sangre en dos (22%) y a uno (11%) en tejido ocular.

El tratamiento que más se indicó fue voriconazol en 33%, seguido de anfotericina en 22%, y la combinación de anfotericina con voriconazol también en 22%, otro paciente recibió combinación de posaconazol con anfotericina y otro más, combinación de voriconazol con caspofungina.

Estos pacientes tuvieron mejor respuesta al tratamiento, ya que el 66% se curó.

Se reportaron cuatro pacientes con mucormicosis identificados del género *Rhizopus spp.*, de los cuales en 2 (50%) se describió como rinosinusal, otro caso como celulitis periorbitaria y un caso (25%) como enterocolitis necrosante (*Cuadro IV*).



Figura 3. Aspergilosis pulmonar angioinvasiva. TC de tórax sin contraste, ventana para pulmón, corte axial. Masculino de cinco años. Leucemia linfoblástica aguda. Imagen nodular con componente sólido y en vidrio despolido (signo de halo). Flecha roja.

Cuadro IV. Presentación clínica en mucormicosis.		
	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones rinosinusales	2	50.0
Celulitis periorbitaria	1	25.0
Alteraciones gastrointestinales	1	25.0
Total	4	100.0

Un paciente no recibió tratamiento, puesto que fue diagnosticado *post mortem*, un día después de la cirugía se obtuvo la pieza patológica, que se trató de una resección de porción intestinal. Dos pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B complejo lipídico, otro paciente recibió voriconazol con anfotericina B como tratamiento empírico (se desconocía el hongo filamentosos del que se trataba, puesto que voriconazol no tiene actividad contra los mucorales). De ellos, el 50% falleció.

DISCUSIÓN

En cuanto a lo que se ha descrito a nivel mundial acerca de la prevalencia de infecciones fúngicas, la aspergilosis invasiva en leucemias tiene una prevalencia del 2.6 al 13.4%, mientras que en TAMO va del 1.6 al 2.3%. En términos generales, la prevalencia de infecciones fúngicas (en la que se incluyen tanto levaduras como hongos filamentosos) en leucemias va del 4.6 al 18.7%, y en TAMO del 3.4 al 11.3%, mientras que en mucormicosis es de 1.2 por millón. A través de reportes nacionales y mundiales se estimó la siguiente carga de IFI en la población mexicana en 2010 (se incluyó tanto a población pediátrica como adulta): aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia, 0.45/100,000 habitantes; mucormicosis, 0.12/100,000; IFI en TAMO alogénico, 0.013/100,000; y aspergilosis invasiva en TAMO alogénico, 0.0036.⁴ Con lo anterior, se observa claramente una mayor prevalencia de aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia, y la menor prevalencia para mucormicosis, similar a lo encontrado en nuestro estudio.

En cuanto a la presentación clínica, la aspergilosis pulmonar invasiva es la más frecuente y de la cual aproximadamente el 50% tiene síntomas específicos de infección respiratoria (tos, disnea y dolor pleurítico); sin embargo, una gran parte muestra solamente síntomas inespecíficos. Después de la presentación

pulmonar, la siguiente es la cerebral (6-15%). Esto es congruente también con nuestro estudio, puesto que la presentación pulmonar fue del 60% y la cerebral del 16%. La forma cutánea suele ser más frecuente en niños que en adultos (8-41%), y en este caso ocurrió en el 11%, además la presentación más común está dada por lesiones papulares necróticas, al igual que en este estudio.

Tanto en este estudio como en otros, *Fusarium spp.* se encuentra en segundo lugar de las IFI por hongos filamentosos, los sitios anatómicos más frecuentemente afectados en pacientes inmunocomprometidos son pulmón, seguido de piel, tubo digestivo, hígado y SNC. La forma cutánea (que en esta revisión ocurrió en un 33%) se manifiesta con lesiones metastásicas muy pleomórficas que evolucionan a necrosis central, tal como se describieron nuestros casos.

Fusarium spp. se aisló en sangre sólo en un 22%, contrario a lo que menciona la literatura donde se reporta su aislamiento en hemocultivo hasta en un 50%.⁵

De los cuatro pacientes con mucormicosis, tres tenían patología hematooncológica y el restante fue un paciente prematuro de 34 semanas de gestación. Las formas más frecuentes de presentación de mucormicosis suelen ser la rinoorbitosinusal, seguido de la pulmonar. Así se reportó en este grupo, pues la presentación más frecuente fue sinusal en 50%, aunque no se identificó ninguno con pulmonar. Llama la atención el paciente prematuro de 34 semanas de gestación que presentó cuadro de enterocolitis, al cual se le realizó resección intestinal y se identificó mucormicosis, pues es una forma de presentación muy rara. En este grupo etario, el principal hongo asociado es *Candida*, seguido de *Aspergillus spp.* Sin embargo, cuando existe micosis en el tracto gastrointestinal de un paciente de esta edad, hasta un 54% es mucormicosis, a diferencia de otros grupos de la edad pediátrica.⁵

En el caso de las IDP, el ejemplo clásico está dado por los enfermos granulomatosos crónicos, quienes tienen predisposición de presentar aspergilosis pulmonar invasiva por un defecto de fagocitosis. En este estudio, fueron el grupo más afectado con un 40%, en quienes el curso de la enfermedad fue además indolente. La fiebre se presenta sólo en un 60%, como se encontró en este reporte. Después de la afectación pulmonar se describe la ósea, sin identificar en este análisis ningún caso.

En el caso del diagnóstico de los pacientes con IDP y *Aspergillus*, el 100% fue diagnóstico probado, ya que contó con aislamiento o visualización directa 90%

en pulmón y 10% cerebral. En el caso de los hematológicos, en dos (20%) fue probable con apoyo diagnóstico del galactomanano y la presentación clínica, en el resto sí se logró la visualización directa.

Es de notar que *Fusarium spp.* se aisló en la orina de 4/9 pacientes; sin embargo, en ninguno se refirió sintomatología urinaria (por lo que pudo ser contaminante, sobre todo si no se corroboró su crecimiento); en una búsqueda de la literatura los reportes de fusariosis urinaria son escasos.⁶

Todos los pacientes con mucormicosis fueron diagnosticados únicamente por el servicio de patología, lo cual podría deberse quizás al envío de material insuficiente o mal tomado al servicio de micología.

En cuanto a las imágenes por tomografía, es bien sabido que en los pacientes con enfermedades hematológicas, dada la neutropenia con la que cursan, son predominantemente angioinvasivas y las imágenes típicas consisten en nódulos que se encuentran rodeados de un halo, lo que se conoce como «signo del halo» (evidente en nuestro grupo de pacientes hematológicos, no así en el de IDP). Sin embargo, en ninguno de los dos grupos se identificó el «signo de aire creciente» (que representa la separación del tejido necrótico del resto del tejido pulmonar sano y usualmente ocurre de dos a tres semanas después del inicio del tratamiento y con la recuperación granulocítica, siendo un indicador de respuesta favorable); esto debido quizás a que estas imágenes típicas se han descrito más en adultos y a que no se les dio seguimiento radiológico posterior (Figuras 3 y 4).

No se identificaron aspergilomas. En cuanto al resto de las lesiones descritas en las tomografías pulmonares, los nódulos son los más frecuentemente encontrados en las enfermedades hematológicas (van desde 5.5% en el caso de tumores sólidos hasta 57% en el caso de leucemias o receptores de trasplante) y en las IDP (20%). En esta serie se encontraron nódulos en un 33% del grupo hematológico y en un 14% del grupo de IDP. En tanto las cavidades pueden aparecer hasta en el 20% de los pacientes tanto hematológicos como de IDP, aquí sólo un paciente de cada grupo las manifestó. En aspergilosis cerebral, la presentación clínica e imagenológica puede variar como cerebritis, absceso, meningitis y ventriculitis.⁷ En este estudio se encontraron tres casos con lesiones hipodensas a nivel de sistema nervioso central, en una se observó absceso cerebral que protruyó a través del cráneo en la zona de drenaje quirúrgico.

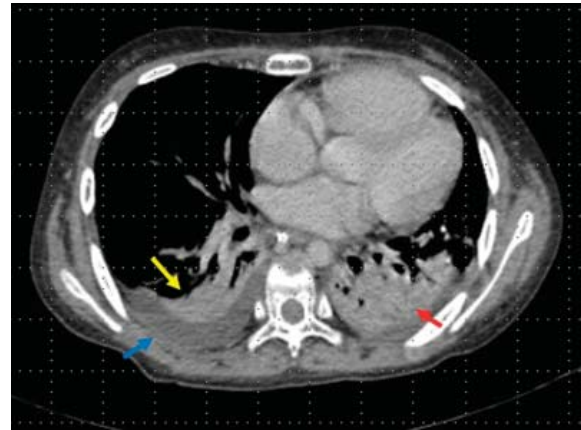


Figura 4. Aspergilosis pulmonar invasiva no angioinvasiva.

TC de tórax con contraste IV en ventana de mediastino, corte axial.

Femenino de 11 años. Leucemia aguda linfoblástica.

Zonas de consolidación en forma de cuña en ambos lóbulos inferiores, con realce heterogéneo en el lado izquierdo (flecha roja, consolidación con datos de necrosis), con signos de colapso del lado derecho (flecha amarilla, consolidación). Aparente engrosamiento pleural derecho (flecha azul).

Imagen en color en <http://www.medigraphic.com/riip>

En cuanto al tratamiento, un 60% de los pacientes que sobrevivieron recibió monoterapia con voriconazol y 20% con anfotericina B, en comparación con los pacientes que fallecieron, quienes, en su mayoría (62%), recibieron terapia combinada de voriconazol más polieno o más equinocandina (lo que indica que los pacientes que murieron no tuvieron beneficio extra con el uso de terapia combinada, debido seguramente a que se encontraban más graves o no habían respondido a la monoterapia). En los tres tipos de IFIs descritos, el manejo empírico inicial incluye monoterapia (en el caso de aspergilosis y fusariosis voriconazol o anfotericina, ambos con resultados óptimos y el voriconazol con menos efectos adversos; en el caso de mucormicosis anfotericina B, donde es controversial el beneficio si se agrega posaconazol o equinocandina).⁸

En un estudio realizado por Zaotus et al. se reportó una mortalidad por aspergilosis invasiva del 18%, mientras que otro estudio de Borges refirió una mortalidad por *A. fumigatus* de 52% y por *A. flavus* de 11%. Pana et al. describieron una mortalidad del 33% por hongos filamentosos no aspergiliares. Nuestro estudio reveló tasas más altas de mortalidad en promedio para los tres tipos de IFIs (de hasta 50%, aunque en el caso de fusariosis fue de un 33% de este estudio versus el 50% que se reporta en la literatura, posiblemente porque se trataron las formas «urinarias» con una presentación menos invasiva.⁹

CONCLUSIONES

El orden de frecuencia de las IFIs buscadas fue muy similar a lo reportado en la literatura mundial, y aunque no se conocen con exactitud los datos en México, los resultados estimados son similares a lo descrito en el Instituto Nacional de Pediatría.

La presentación clínica fue similar también a lo ya descrito en pediatría, aunque con algunas diferencias importantes en cuanto a que en mucormicosis no se identificaron formas pulmonares.

En lo que respecta al tratamiento de las IFI por hongos filamentosos, se deberá considerar siempre el inicio con monoterapia, ya que no se observó ningún beneficio con la terapia combinada, pero sí se describe el incremento de los efectos adversos y los costos.

La mortalidad en nuestro medio es mayor que la reportada, lo que sugiere más que un tratamiento inadecuado, un diagnóstico tardío de estas infecciones. Por ello, es fundamental mantener una alta sospecha de IFI por hongo filamentosos en los pacientes persistentemente febriles a pesar de una antibioticoterapia adecuada con alguna patología hematooncológica o IDP (principalmente los encontrados en el estudio), puesto que muchos de ellos pueden presentar síntomas inespecíficos.

REFERENCIAS

1. Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S. Textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2014.
2. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Microorganismos causantes de mucormicosis y entomofotoromicosis. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va edición EUA, Elsevier. pp. 3254-3266.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the IDSA*. 2008; 46 (12): 1813-1821. <http://doi.org/10.1086/588660>.
4. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015; 58 (Suppl 5): 34-44.
5. Pana, Lehrnbecher. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017. 6(Suppl 1), S12-S21.
6. Su H, Zhang Q, Li L, Zhao Y, Zhu J, Zhu M. Urinary tract infection (UTI) caused by *Fusarium proliferatum* in an agranulocytosis patient and a review of published reports. *Mycopathologia*. 2016; 181 (1-2): 131-135.
7. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl. 1): S22-S31.
8. Abidi MZ, Sohail MR, Cummins N, Wilhelm M et al. Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: a comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin amphotericin combination therapies. *Mycoses*. 2014; 57 (11): 687-698. Epub 2014.
9. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive (fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl. 1): S3-S11.