



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS TEMPRANAS DE
LAS INFECCIONES FÚNGICAS PROFUNDAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. RODRIGO LOMELÍ VALDEZ

TUTOR DE TESIS:

**DRA. MARIA TERESA GARCIA ROMERO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS TEMPRANAS DE LAS
INFECCIONES FÚNGICAS PROFUNDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
ENCARGADO DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DRA. MARIA TERESA GARCIA ROMERO
TUTOR DE TESIS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Víctor y Fabiola quienes con su amor y apoyo me han permitido cumplir un sueño más.

A mis abuelos quienes han sido motor para enorgullecernos y retribuirles un poco de todo lo que han aportado en mi vida.

A todos los pacientes que me han permitido aprender de ellos y con eso cada día poder ser un mejor médico.

A mi tutora de tesis quien sin su apoyo y orientación no habría podido realizarse este trabajo.

A mi querido Instituto Nacional de Pediatría y a todo su personal quienes me han enseñado que el trabajo siempre es mejor cuando se trabaja en equipo.

A la Fundación Carlos Slim quien financió y permitió el desarrollo de este proyecto.

ÍNDICE

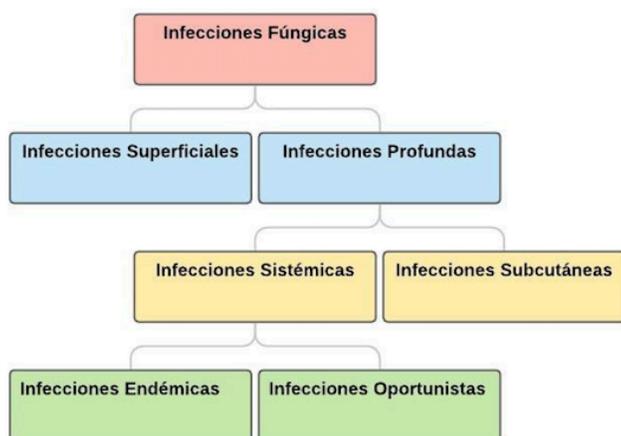
1. Marco teórico y antecedentes	1
2. Planteamiento del problema	7
3. Justificación	8
4. Objetivos	9
5. Material y métodos	9
6. Resultados	12
7. Discusión	19
8. Conclusiones	21
9. Referencias Bibliográficas	22

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Las infecciones fúngicas o micóticas son cada vez más frecuentes en la población pediátrica. Incluyen desde infecciones cutáneas superficiales, que son frecuentes, hasta infecciones sistémicas de aparición menos frecuente pero que pueden poner en peligro la vida. Las segundas últimamente se presentan más a menudo debido al aumento en susceptibilidad a infecciones graves por hongos mediante diversos mecanismos de inmunosupresión, como es el caso de los pacientes oncológicos.

Para el mejor estudio y comprensión de las infecciones fúngicas, se han dividido en básicamente en infecciones superficiales y profundas. [1,6] A su vez las infecciones profundas se subdividen en subcutáneas y en sistémicas (Tabla 1).

Figura 1. Infecciones Fúngicas y su clasificación



Las infecciones subcutáneas usualmente solamente afectan la piel y el tejido subcutáneo y suelen ser causadas por hongos saprófitos que suelen encontrarse en zonas tropicales. Por otro lado, las infecciones sistémicas se subdividen aún en dos tipos: las infecciones endémicas y las infecciones oportunistas. Las infecciones endémicas pueden afectar a cualquiera sin importar su estado de inmunidad y suelen tener como punto de inoculación las vías respiratorias por donde puede diseminarse por vía hematológica o linfática a cualquier órgano. [1,2] (Anexo 1) En cambio, las infecciones oportunistas solamente suelen ocurrir en pacientes cuyo estado de inmunidad está deteriorado, ya que sus agentes causales suelen tener baja patogenicidad y son organismos saprófitos. [2,33]

Este estudio se enfoca en algunas de las infecciones profundas más frecuentes en nuestro medio: candidiasis, aspergilosis, zigomicosis, fusariosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis e histoplasmosis. [8]

Candidiasis

En la literatura internacional, *Candida spp.* es el patógeno más frecuente que causa infecciones cutáneas profundas. La especie y causa principal más frecuente asociada es *Candida albicans* aunque

varias especies distintas son cada vez más frecuentes en diferentes partes del mundo, como son: *C. kruzei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Muchas especies de *Candida spp* son saprófitas y no son patógenas hasta que se presenta en el individuo algún estado de inmunosupresión o alteración en la microbiota normal. Las formas más frecuentes de infección son la candidemia asociada a colocación de catéteres venosos la cual puede diseminar a cualquier órgano, y la candidiasis mucocutánea. [3]

La presentación clínica se suele presentar con fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica. Las manifestaciones cutáneas son pápulas eritematosas, pústulas y nódulos que pueden coalescer.

El diagnóstico se realiza con examen directo con KOH demostrando levaduras, pseudohifas e hifas. También son de utilidad el cultivo con agar Saboreaud o técnicas de diagnóstico molecular siendo la técnica más sensible la PCR. [4]

El tratamiento más efectivo en pacientes graves es con anfotericina B intravenoso como tratamiento intensivo o de manera alternativa con equinocandinas. Como tratamiento posterior a la fase intensiva se utiliza fluconazol. Debe de individualizarse el tratamiento dependiendo de la especie aislada debido a que las resistencias a los antifúngicos varían dependiendo la especie aislada. [5,6]

La mortalidad de la candidiasis invasiva es elevada ya que aún a pesar del tratamiento adecuado se encuentra entre un 40 y 50%. [7]

Aspergilosis

La familia *Aspergillus spp.* es ubicua y se desarrollan principalmente como organismos saprófitos. Es el segundo agente causal más frecuente reportado en infecciones fúngicas profundas especialmente en pacientes en tratamiento oncológico. Las especies más frecuentemente implicadas son *A. fumigatus* y *A. flavus* pero existen muchas otras; hasta 185 que se han reportado como oportunistas como: *A. niger*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. oryzae*, *A. restrictus* y *A. Chevalieri*. [9] Los hongos *Aspergillus spp.* pueden afectar además a pacientes inmunocompetentes con respuestas alérgicas con hiperreactividad como son el asma y la sinusitis crónica las cuales también pueden requerir tratamiento antifúngico. Son frecuentes las infecciones asociadas a catéteres o lesiones las cuales han sido cubiertas con cinta adhesiva. [10]

El mecanismo de infección más frecuente de infección es por vía inhalatoria al aspirar las esporas de *Aspergillus spp.* Otras formas menos frecuentes de inoculación son por entrada directa por la piel o por vía sinusal. La piel suele ser más afectada comúnmente por una diseminación hematológica de un foco inicialmente pulmonar. [11]

Las manifestaciones clínicas de las aspergilosis son muy variables, en la aspergilosis pulmonar puede iniciar con síntomas inespecíficos como fiebre y disnea. Si no se controla la infección puede diseminarse e invadir cualquier órgano. La aspergilosis cutánea puede ocurrir como primoinfección o por diseminación secundaria hematológica. La infección primaria suele ocurrir por lugares de inserción de accesos venosos, apósitos adhesivos o sitios de lesión o cirugía. Los lactantes prematuros tienen un riesgo especial debido a la inmadurez de la piel y a la necesidad del uso de múltiples accesos venosos.

Las lesiones se suelen presentar como pápulas eritematosas induradas que se convierten en lesiones necróticas, ulceradas y dolorosas. La sinusitis invasiva por *Aspergillus* suele presentarse con congestión, rinorrea, epistaxis, cefalea, dolor, hinchazón facial, inflamación orbitaria, fiebre. [14]

El diagnóstico se basa en la endoscopia y biopsia. La infección puede invadir hasta ojo y cerebro. Es difícil la distinción de otras micosis como la mucormicosis, lo que es de importancia para el tratamiento. [13] El diagnóstico es histológico con una tinción con metenamina de plata y puede apoyarse en un cultivo en caso de duda, pero no debe tomarse como un criterio definitivo ya que hay que recordar que *Aspergillus spp.* es ubicuo y puede contaminar fácilmente las muestras analizadas. Por tal motivo se debe complementar su diagnóstico con pruebas serológicas (galactomanano o beta-glucano) o de diagnóstico molecular (PCR). [14]

El tratamiento de elección independientemente del sitio de infección se realiza con voriconazol actualmente o anfotericina B como tratamiento de segunda línea al menos durante 6 semanas. Se ha recomendado tratamiento profiláctico en pacientes en tratamiento de leucemia con itraconazol o posaconazol.

El pronóstico depende de la fase pero se han encontrado tasas altas de mortalidad entre 70-90% de mortalidad a pesar de un tratamiento adecuado. [12]

Mucormicosis

Las infecciones fúngicas causadas por zigomicetos pertenecientes a la clase del mismo nombre y al orden de los mucorales, por lo cual también se les suele llamar zygomycosis o ficomicosis, son en su mayoría microorganismos saprófitos y son patógenos oportunistas para el humano con ciertas excepciones de organismos endémicos que pueden causar patología en individuos inmunocompetentes. [15,16] Las especies más frecuentemente aislados en infecciones fúngicas profundas son *Rhizopus arrhizus*, *R. oryzae* and *R. microsporus*, *Absidia corymbifera*, *A. ramosa* y *Mucor pusillus*. Es frecuente la asociación en pacientes diabéticos descontrolados, pero cada vez es más usual encontrarlos asociados a todo tipo de pacientes con inmunosupresión. [17]

Las vías de infección suelen ser por vía inhalatoria o por inoculación directa por la piel. El cuadro clínico es muy variable pero se puede presentar principalmente como: rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal cutáneo o diseminado, siendo la rinocerebral la más frecuente infiltrando mucosa nasal y extendiéndose hacia la órbita y cerebro. A nivel cutáneo suele presentarse con úlceras necróticas con una celulitis perilesional. Cuando la infección cutánea es primaria suele presentarse con lesiones eritematosas, nódulos púrpuricos que suelen progresar a úlceras necróticas. [17]

El diagnóstico se realiza histológicamente con una muestra de una biopsia de piel. El cultivo Saboureaud suele ser de utilidad pero requiere confirmación de otros estudios ya que al ser ubicuo es fácil la contaminación.

El tratamiento se recomienda con debridación de las partes necróticas aunado a tratamiento antifúngico intravenoso con posaconazol o anfotericina B. El voriconazol no es efectivo como

tratamiento. [17] . Suele avanzar de manera muy rápida por lo que se reporta una mortalidad de hasta del 80%. [15]

Fusariosis

La familia *Fusarium spp.* son agentes encontrados usualmente en las plantas y suelen ser patógenos para estas. En humanos las especies patógenas puede ocurrir como patógenos oportunistas o también en ocasiones afectar a pacientes inmunocompetentes. Los agentes más frecuentemente aislados son *Fusarium solani* (50%), *Fusarium oxysporum* y *Fusarium moniliform*. Las vías de inoculación son inhalatoria, por catéteres y por entrada directa en la piel. [18]

Las lesiones características por inoculación directa son con úlceras necróticas como complicación de la infección fúngica de algún trauma o lesión previa. En cambio en los individuos con algún tipo de inmunosupresión se presentan como múltiples pápulas y nódulos eritematosos con necrosis que evolucionan más rápidamente.

El diagnóstico se realiza por medio de biopsia cutánea, así como cultivos.

El tratamiento se basa en la debridación del tejido necrótico, así como tratamiento inicial con azoles como itraconazol, voriconazol o posaconazol. La mortalidad de la fusariosis se reporta de 30-100% correspondiente al grado de neutropenia del individuo. [19]

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis o fiebre del valle de San Joaquín es una enfermedad causa por la familia *Coccidioides spp.* Los cuales son hongos dimórficos que son saprófitas y se encuentran en el suelo principalmente de zonas áridas. Hay 2 especies *C. immitis* principalmente en el valle de San Joaquín en California y *C. posadasii* en el sur de EUA, México, Centroamérica y Sudamérica.

La infección ocurre por la inhalación de esporas y su incidencia aumenta durante periodos ventosos y secos posteriores a la temporada de lluvias. Rara vez ocurre por contaminación de una herida aunque existen casos reportados en la literatura. Las esporas inhaladas llegan a los alvéolos y producen endosporas las cuales dan un foco agudo de infección y pueden diseminarse vía linfática o hematológica. De las personas infectadas, 60% serán asintomáticas.

Las manifestaciones clínicas en el 40% restante incluyen en 90% el foco pulmonar y 10% manifestaciones extrapulmonares. [20] La coccidioidomicosis primaria o pulmonar tiene un periodo de incubación de 1-4 semanas posterior al que aparece malestar general, escalofríos, fiebre y sudores nocturnos que pueden durar hasta 8 semanas. Hay cefalea y dolor de espalda. Aparece una erupción maculoeritematosa evanescente generalizada. Puede haber eritema nodoso y en ocasiones eritema multiforme. [21] A la asociación de eritema nodoso, fiebre, dolor torácico y artralgias se le denomina reumatismo del desierto. [22] Cuando la infección pulmonar se complica aparece una neumonía grave. En la coccidioidomicosis pulmonar residual puede haber fibrosis y nódulos pulmonares persistentes. La diseminación extrapulmonar solo se produce en el .5%. Las lesiones cutáneas suelen tener predilección por el área nasolabial como pápulas que pueden evolucionar a pústulas, placas, abscesos y placas verrugosas. La meningitis basilar es la manifestación más común, aunque también son frecuentes la manifestaciones óseas y peritonitis. [20]

Para el diagnóstico se puede apoyar en una biometría hemática con eosinofilia, los cultivos solo son positivos en 8% por lo que se debe complementar con estudios serológicos. Los estudios con enzoinmunoanálisis para galactomanano coccidioideo en orina son positivos en 70% aunque puede tener reacción cruzada con otras micosis. La Inmunoglobulina M es positiva a las 3 semanas de la infección en el 90% de los pacientes. Los estudios de imagenología suelen ser normales en la primoinfección.

El tratamiento está a base de fluconazol o itraconazol o de manera alternativa con anfotericina B. El voriconazol y posaconazol se han utilizado en casos que no responden a los tratamientos convencionales. El tratamiento solamente se da en pacientes sintomáticos que presenten neumonía crónica o aguda difusa, sintomatología persistente o enfermedad diseminada. Si no la presentan pueden vigilarse sin antifúngicos. [23]

Se ha reportado una mortalidad hasta de 9% en pacientes con manifestaciones graves. [20]

Criptococosis

La criptococosis es una enfermedad fúngica invasiva causada por *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, una levadura encapsulada monomórfica. La variedad *neoformans* (serotipos A, D y AD) se encuentra en suelos templados principalmente en los contaminados con guano de aves como palomas. La variedad *gattii* (serotipos B y C) se ha asociado a especies de eucaliptos y se ha reportado como más virulento. Es la infección fúngica más frecuente en pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida. La infección se adquiere por inhalación de las esporas las cuales se fagocitan por los macrófagos alveolares, es rara una inoculación cutánea, oftálmica y digestiva aunque se han reportado casos. En casos de inmunosupresión la enfermedad puede diseminarse. [24]

La mayoría de los niños mayores de 2 años ya se ha expuesto a este microorganismo pero la enfermedad clínica es infrecuente en individuos inmunocompetentes. La manifestación clínica más frecuente es la pulmonar con una neumonía, otras formas diseminadas son la meningitis, sepsis, cutáneo, musculoesqueléticas, oculares o linfáticas. [25] En la meningitis suele haber fiebre, cefalea y malestar general, el líquido cefalorraquídeo suele ser normal y la tomografía muestra criptocomas en un 30% de los casos. Las manifestaciones cutáneas se presentan con lesiones eritematosas variables únicas o múltiples con dolor a la palpación que pueden necrosarse. La coriorretinitis suele ser infrecuente pero cuando aparece inicia con pérdida de la agudeza visual, dolor ocular, miodesopsias y fotofobia. Las vértebras es el sitio más habitual de infección ósea. [24,25]

Para el diagnóstico la prueba de aglutinación con látex que detecta el antígeno criptocócico en suero o líquido cefalorraquídeo es la técnica más útil. La tinción de líquido cefalorraquídeo con tinta china es menos sensible que la detección antigénica. La serología tiene una baja sensibilidad y especificidad por lo que no suele ser de utilidad. Los cultivos fúngicos suelen dar desarrollo a los 3 días. [26]

El tratamiento no suele ser necesario en inmunocompetentes en enfermedades asintomáticas o limitadas al pulmón. En pacientes con enfermedad grave o diseminada el tratamiento se da en una fase de inducción con anfotericina B y fluocitosina durante mínimo 2 semanas y se continúa una fase de consolidación con fluconazol o itraconazol durante 6 a 12 meses. El itraconazol no penetra bien el

sistema nervioso central y *C. neoformans* var. *gattii* es menos sensible al fluconazol por lo que deben tomarse en cuenta estos aspectos para el tratamiento. Muchos pacientes pueden requerir un tratamiento de mantenimiento de por vida. Se da tratamiento con fluconazol profiláctico en pacientes con CD4+ menores a 100/microlitro. [27]

La mortalidad se da en la meningitis criptocócica hasta en un 30% con un tratamiento temprano y aumenta hasta un 100% sin tratamiento. [24,27]

Blastomycosis

La blastomycosis es causada por un hongo dimórfico: *Blastomyces dermatitides*. Se encuentra como saprófito en el suelo en forma de moho productor de esporas que son las partículas infecciosas. Al inhalarse en los pulmones se convierten en levaduras patógenas. Crecen principalmente en suelos arenosos con vegetación en descomposición. La gravedad de la infección depende del tamaño del inóculo inhalado y la integridad del sistema inmunitario del individuo.

Las manifestaciones pueden ser una infección subclínica en 50% de los casos, una neumonía sintomática o una enfermedad diseminada. Cuando ocurre una neumonía los síntomas son similares a una neumonía bacteriana con fiebre, disnea, tos, dolor torácico y malestar general. La blastomycosis extrapulmonar afecta sobre todo a la piel o el hueso pero puede afectar cualquier órgano como huesos y sistema nervioso central. La piel es el sitio más común de blastomycosis extrapulmonar ya sea por diseminación hematógena o por inoculación directa y se manifiesta con placas, pápulas, úlceras, nódulos y lesiones verrugosas.

El diagnóstico se puede realizar por cultivo de expectoración o piel. Inicialmente se puede la muestra de expectoración teñir la muestra con KOH al 10% o blanco de calcoflúor. Las muestras histológicas con PAS o metanamina de plata. La prueba de antígeno de *Blastomyces* spp es altamente sensible pero presenta reacciones cruzadas con otros hongos. El anticuerpo contra la proteína BAD1 junto con el antígeno de *Blastomyces* incrementa la sensibilidad a un 97.6%.

El tratamiento se debe dar a todas las personas con diagnóstico de blastomycosis. En infecciones leves se da itraconazol durante 6 a 12 meses. En enfermedades graves o inmunodeficientes se debe iniciar con anfotericina B por lo menos 7-14 días y continuar con itraconazol 12 meses. En caso de infiltración a sistema nervioso central requiere Anfotericina B por 6 semanas y continuar el tratamiento con itraconazol por más de 1 año. [30]

Histoplasmosis

Producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*, dimórfico saprófito en el ambiente como moho filamentos y en los tejidos como parásito levaduriforme. Prolifera principalmente en suelos ricos en nitratos como son áreas muy contaminadas con guano de aves o madera en putrefacción. Los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma* spp por lo que la exposición a sus heces en cuevas puede provocar la infección. La infección ocurre por inhalación de las microconidias que en los alvéolos germinan y proliferan como levaduras. La mayoría de las infecciones son autolimitadas. Cuando se producen enfermedad la forma inicial es una bronconeumonía con la siguiente formación de granulomas y necrosis central. Los macrófagos alveolares fagocitan las levaduras y las llevan al sistema reticuloendotelial donde se disemina. En la mayoría de los individuos

la infección dura de 1 a 2 semanas y se controla por el sistema inmune. La lesión pulmonar primaria suele desaparecer al mes aunque puede calcificarse. La histoplasmosis puede reinfectar varias veces en la vida. [28]

Las manifestaciones clínicas son dependientes de la forma de presentación de la histoplasmosis:

-Histoplasmosis pulmonar aguda con síntomas pseudogripales: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos, mialgias. En 10% puede aparecer artritis, eritema nodoso, queratoconjuntivitis, iridociclitis y pericarditis.

-Histoplasmosis pulmonar crónica es una enfermedad principalmente que ocurre en adultos con enfisema centrolobulillar con cuadros crónicos de neumonías.

-Histoplasmosis diseminada progresiva que ocurre en inmunocomprometidos, la mayoría con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, fiebre de origen desconocido, pérdida de peso y lesiones pulmonares intersticiales. [28,29]

El diagnóstico varía del tipo de presentación, en la histoplasmosis pulmonar aguda rara vez se hacen cultivos, en la crónica son positivos en 60% los cultivos de expectoración. En pacientes con histoplasmosis diseminada son de utilidad la detección de antígeno polisacárido fúngico ya sea en suero, orina o líquido de lavado bronqueoalveolar. [28]

No se requiere tratamiento antifúngico en la histoplasmosis pulmonar aguda con pocos síntomas. Si no mejora clínicamente tras un mes se puede dar itraconazol o fluconazol. La anfotericina B durante 6 semanas es el tratamiento de elección en la histoplasmosis crónica y diseminada seguida con un tratamiento de mantenimiento con itraconazol durante 3 meses. En pacientes con virus de inmunodeficiencia humana se suele dar itraconazol profiláctico.

El pronóstico es muy variable ya que depende de la forma de presentación clínica, en las formas diseminadas se ha encontrado hasta una mortalidad de 15-30% a pesar de un tratamiento adecuado. [28,29]

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones fúngicas profundas son una causa frecuente de morbimortalidad en la población pediátrica con comorbilidades, especialmente en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. La incidencia y prevalencia varían para los distintos tipos de hongos, las áreas en las que ciertas especies son endémicas y sobre todo el estado de inmunidad del paciente; y no existen datos sobre la prevalencia en pacientes pediátricos. A pesar de que cada vez son más frecuentes, el retraso en el diagnóstico de estas patologías es común y ello conlleva a la instauración de un tratamiento tardío, lo cual repercute en el pronóstico de los pacientes. Las manifestaciones dermatológicas pueden orientar a establecer el diagnóstico temprano de las infecciones fúngicas profundas, sin embargo éstas son variadas, por lo que es de interés reportar las manifestaciones precoces que puedan orientar al clínico para sospechar de manera oportuna las infecciones fúngicas profundas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

-
1. ¿Cuáles son las manifestaciones dermatológicas tempranas en pacientes pediátricos con infecciones fúngicas profundas?
 2. ¿Cuáles son las enfermedades o comorbilidades que presentan los niños que desarrollan infecciones fúngicas profundas?
 3. ¿Cuáles son los agentes fúngicos causales más frecuentemente encontrados en las infecciones profundas causadas por hongos?

3. JUSTIFICACION

Las infecciones fúngicas profundas son un problema relevante y frecuente que incide en la morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos pediátricos. El incremento en este tipo de pacientes debido a los tratamientos actuales inmunosupresores y antineoplásicos justifica la necesidad de mejorar el conocimiento en cuanto a epidemiología, etiología, cuadro clínico, diagnóstico temprano, tratamiento y prevención de las infecciones fúngicas profundas. Con este trabajo buscamos describir datos específicos que orienten al clínico a diagnosticar las infecciones fúngicas profundas tempranamente para evitar las complicaciones de las mismas así como reportar las patologías asociadas más frecuentes para mantener un alto índice de sospecha en estos pacientes e implementar tratamientos antifúngicos precoces para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

4. OBJETIVOS.

- a) Objetivo General
 - Describir la epidemiología de las infecciones fúngicas profundas en pacientes pediátricos del año 2000 al 2020 en el Instituto Nacional de Pediatría.
- b) Objetivos Específicos
 - Describir las manifestaciones clínicas dermatológicas tempranas de las infecciones fúngicas profundas en pacientes pediátricos.
 - Describir las comorbilidades encontradas en pacientes con infecciones fúngicas profundas.
 - Describir los agentes fúngicos asociados a infecciones profundas en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

- a) Clasificación de la investigación
 - Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.
- b) Universo de estudio
 - Expedientes de los pacientes pediátricos menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2000 y 2020 con diagnóstico de infección fúngica profunda registradas en el CIE-10 bajo los siguientes códigos:

B447 – Aspergilosis Diseminada
B448 – Otras formas de aspergilosis
B449 - Aspergilosis no especificada
B463 – Mucormicosis cutánea
B464 – Mucormicosis diseminada
B465 - Mucormicosis sin otra especificación
B487 – Micosis oportunistas
B372 – Candidiasis de la piel y uñas
B377 – Sepsis debida a Candida
B379 – Candidiasis no especificada

-Criterios de inclusión:

1. Paciente pediátrico menor a 18 años de ambos géneros.
2. Diagnóstico de alguna micosis profunda bajo las claves CIE-10 ya mencionadas

-Criterios de exclusión:

1. Pacientes con información clínica incompleta, es decir, cuyos expedientes no contengan el 75% de las variables a estudiar.

Tabla 1. Tabla de variables a estudiar

Variable	Definición Conceptual	Medición de la Variable	Tipo
Fecha de nacimiento	Fecha del día del nacimiento	Día/Mes/Año	Cuantitativa discreta
Edad al diagnóstico	Tiempo desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Años y meses	Cuantitativa discreta
Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Diagnóstico de ingreso	Patología por la que se sospecha ingresa al INP consignado al ingreso del internamiento	Diagnósticos consignados al ingreso	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Patologías previas diagnosticadas	Diagnósticos consignados en el expediente	Cualitativa nominal
Diagnóstico de final	Patologías diagnosticadas durante la estancia	Diagnósticos consignados al último egreso del paciente	Cualitativa nominal
Forma de diagnóstico fúngico	Método por el cual se llega a la detección de algún agente fúngico	1. Tinción 2. Enzimas 3. Molecular 4. Cultivo 5. Biopsia	Cualitativa nominal
Tratamiento antifúngico	Administración de agentes antifúngicos como tratamiento ante una infección fúngica probable o comprobada	1. Fluconazol 2. AnfotericinaB 3. Caspofungina 4. Voriconazol 5. Otro	Cualitativa nominal
Duración del tratamiento antifúngico	Cantidad de días de administración del tratamiento antifúngico	0-X	Cuantitativa discreta en días
Tiempo para el diagnóstico de infección fúngica a partir de la aparición de los síntomas	Cantidad de días desde la aparición de los síntomas del padecimiento actual que llevo al diagnóstico de infección fúngica hasta el momento de su diagnóstico	0-X	Cuantitativa discreta en días
Presencia de alteraciones dermatológicas iniciales	Manifestaciones dermatológicas iniciales al momento del padecimiento actual que	a) máculas b) pápulas c) pústulas d) vesículas	Cualitativa nominal

	llevo al diagnóstico de infección fúngica	e) placas f) nódulos g) otra	
Hongo aislado	Agente aislado causante de la infección fúngica	a) Candida spp. b) Aspergillus spp. c) Zigomicetos d) Fusarium spp. e) Coccidioidomycosis spp. f) Cryptococcus g) Blastomyces spp. h) Histoplasma spp. i) otro	Cualitativa nominal
Sitio de infección	Localización topográfica de las manifestaciones de la infección	a) cabeza b) tórax c) abdomen y pelvis d) extremidades superiores e) extremidades inferiores f) generalizado	Cualitativa nominal
Presencia de dispositivos invasivos	Presencia de dispositivos invasivos que puedan predisponer a colonización fúngica	a) yelco periférico b) cateter venoso central c) sonda urinaria d) tubo endotraqueal e) otro	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de infección dermatológica	Tipo de afección cutánea con respecto a el sitio primario de infección	a) Primaria cutánea b) Primaria cutánea con diseminación sistémica c) Cutánea secundaria a diseminación endógena	Cualitativa nominal
Medicamentos aplicados	Fármacos administrados al momento del diagnóstico		Cualitativa nominal

Para describir las características clínicas y los datos recabados de los pacientes se elaboró una base de datos en formato Excel con todas las variables previamente seleccionadas para el estudio y posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS versión 25. Se utilizó la estadística descriptiva,

resumiendo las variables cuantitativas con promedio y desviación estándar; y con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Se agregan en anexos gráficos para facilidad de comprensión y análisis de los resultados.

6. RESULTADOS

Características Demográficas

Durante el periodo del 2000 al 2020 se encontraron 69 pacientes con diagnóstico de infección fúngica profunda diagnosticada incluido dentro los diagnósticos CIE-10 ya mencionados. De los pacientes incluidos 56.5% (39) pertenecieron al sexo masculino y 43.5% (30) al sexo femenino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 6 años con una desviación estándar (DE) de 4.6.

Aislamientos y diagnóstico

Los agentes fúngicos aislados se encontraron distribuidos de la siguiente manera: *Candida spp.* 49% (34), *Aspergillus spp.* 45% (31), Zigomicosis 4% (3), *Fusarium Spp.* 1.5% (1) (Tabla 2/Figura 2). Se encontró coinfección solamente en 4 casos siendo la coinfección encontrada *Candida spp* con *Aspergillus spp* en todos los casos. El método para el diagnóstico fúngico fue por cultivo en 39% (27), clínico en 22% (15), por tinción en 20% (14), por serología en 17% (12) y por biopsia en 1.5% (1). El promedio para el diagnóstico de las infecciones fúngicas profundas desde la aparición de los primeros síntomas fue de 27 días. Los diagnósticos más frecuentemente encontrados en los pacientes con infecciones fúngicas profundas fueron los siguientes: inmunodeficiencias primarias en 36% (25), leucemias en 20% (14), neumopatías 15% (11), malformaciones congénitas 11% (8). (Tabla 3/Figura 3)

Tabla 2. Tabla de diagnósticos fúngicos

Diagnóstico Final del paciente			
Diagnóstico Fúngico	CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Candidiasis neonatal	P37.5	1	1,4
Sepsis por Cándida	B37.7	9	12,6
Candidiasis sistémica	B37.8	24	34,8
Aspergilosis pulmonar	B44.1	25	36,2
Aspergilosis generalizada	B44.7	5	7,2
Aspergilosis especificada	B44.8	1	1,4
Mucormicosis	B46.5	3	4,3
Fusariosis	B48.7	1	1,4
	Total	69	100,0

Figura 2 Gráfica de enfermedad fúngica por agente causal

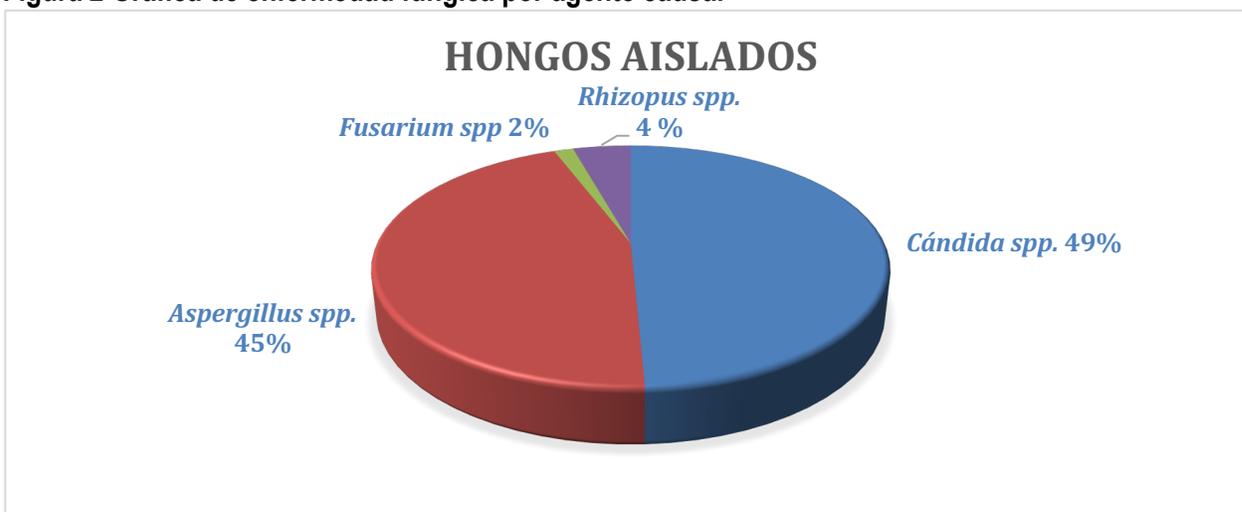


Figura 3. Diagnósticos más frecuentes asociados al desarrollo de infecciones fúngicas profundas

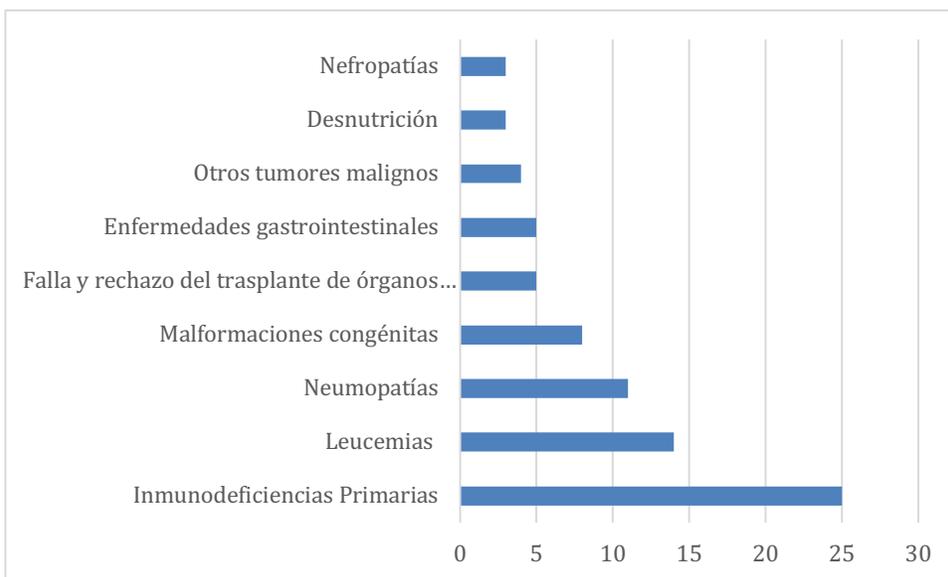


Tabla 3. Tabla de diagnósticos y comorbilidades presentes en los pacientes con infecciones fúngicas profundas

Diagnosticos y comorbilidades CIE-10	CIE-10	#	Porcentaje
Leucemia Linfoblástica Aguda	C91.0	12	17.39130435
Otras inmunodeficiencias no especificadas	D84.8	10	14.49275362
Infección por Cándida superficial	B37.0	10	14.49275362

Trastornos funcionales de los polimorfonucleares neutrófilos	D71	6	8.695652174
Falla y rechazo del trasplante de órganos y tejidos	T86.0	5	7.246376812
Asma no especificada	J45.9	5	7.246376812
Bronquitis crónica	J42	4	5.797101449
Rinitis alérgica	J30.4	3	4.347826087
Tuberculosis	A18.0	2	2.898550725
Linfoma no Hodgkin	C85.9	2	2.898550725
Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales o con hiperinmunoglobulinemia	D80.6	2	2.898550725
Inmunodeficiencia no especificada	D84.9	2	2.898550725
Desnutrición	E46	2	2.898550725
Fibrosis quística	E84.0	2	2.898550725
Epilepsia	G40	2	2.898550725
Lupus eritematoso sistémico	M32.9	2	2.898550725
Fascitis necrosante	M72.6	2	2.898550725
Nefropatía tubular renal	N25.8	2	2.898550725
Agenesia pulmonar	Q33.3	2	2.898550725
Eritema infeccioso	B08.03	1	1.449275362
Tumor maligno del tejido conjuntivo y tejido blando de la cabeza	C49.0	1	1.449275362
Leucemia Mieloide	C92.0	1	1.449275362
Leucemia Mieloide Crónica	C92.1	1	1.449275362
Neoplasia de comportamiento incierto de oído medio y órganos respiratorios e intratorácicos	D38.0	1	1.449275362
Anemia Aplásica	D61.9	1	1.449275362
Trombofilia	D68.6	1	1.449275362
Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M	D80.5	1	1.449275362
Otras inmunodeficiencias combinadas	D81.8	1	1.449275362
Inmunodeficiencia combinada	D81.9	1	1.449275362
Inmunodeficiencia variable tipo especificado	D83.8	1	1.449275362
Inmunodeficiencia comun variable	D83.9	1	1.449275362
Desnutrición de grado leve	E44.1	1	1.449275362
Deficiencia de lactasa	E73.9	1	1.449275362
Gangliosidosis	E75.1	1	1.449275362
Trastorno en el metabolismo de lipoproteínas	E78.8	1	1.449275362
Epilepsia	G40.9	1	1.449275362
Cuadriplejía espástica	G82.4	1	1.449275362
Trastornos de la retina	H35.0	1	1.449275362

Hipertensión pulmonar primaria	I27.0	1	1.449275362
Neumonía	J18.8	1	1.449275362
Pansinusitis crónica	J32.4	1	1.449275362
Hipertrofia de las amígdalas	J35.3	1	1.449275362
Bronquiectasia	J47	1	1.449275362
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	K21.9	1	1.449275362
Enfermedad de Crohn	K50.91	1	1.449275362
Malabsorción intestinal	K90.4	1	1.449275362
Complicaciones postquirúrgicas digestivas	K91.89	1	1.449275362
Dermatitis	L20.8	1	1.449275362
Enfermedad de Behçet	M35.2	1	1.449275362
Osteosarcoma	M9180	1	1.449275362
Trastornos glomerulares	N08.5	1	1.449275362
Recién nacido pretérmino	P07.3	1	1.449275362
Encefalopatía hipóxico-isquémica	P91.6	1	1.449275362
Quiste de la hendidura braquial	Q18.0	1	1.449275362
Malformación de grandes venas	Q268	1	1.449275362
Paladar hendido y labio leporino	Q37.5	1	1.449275362
Atresia de esófago	Q39.1	1	1.449275362
Malformación de la mano	Q74.0	1	1.449275362
Displasia ectodérmica	Q82.4	1	1.449275362

Características clínicas

Las alteraciones dermatológicas más frecuentemente reportadas encontradas al inicio del diagnóstico fueron las siguientes: eritema en 91% (63), placas 55% (38), máculas 44% (31), pápulas 31% (22), escamas 21% (15), nódulos 10% (7). (Tabla 4/Figura 4) El tipo de afección dermatológica fue primariamente cutánea en el 40% (28) de los casos, primariamente cutánea con diseminación profunda en 5.8% (4) y secundariamente cutánea en 54% (37). El sitio de afección cutánea fue de manera generalizada en un 47% (33), en cabeza en un 42% (29), abdomen y pelvis en un 10% (7), tórax en 7% (5), extremidades superiores en 7% (5). Al momento del diagnóstico se encontraron con dispositivos invasivos 38% (27) de los cuales 22% (15) fueron con catéter venoso central y 16% (11) catéter venoso periférico. Se encontraron fármacos inmunosupresores asociados en 44% (31) siendo los corticoesteroides los más frecuentemente asociados en 34% (24). (Figura 5)

Tabla 4. Alteraciones dermatológicas al momento del diagnóstico

Alteraciones dermatológicas	Pacientes	Porcentaje
Eritema	63	91.3043478
Placas	38	55.0724638
Máculas	31	44.9275362
Pápulas	22	31.884058
Escama	15	21.7391304
Nódulos	7	10.1449275
Vesículas	2	2.89855072
Úlceras	2	2.89855072
Pústulas	1	1.44927536
Ninguno	1	1.44927536

Figura 4. Alteraciones dermatológicas al momento del diagnóstico

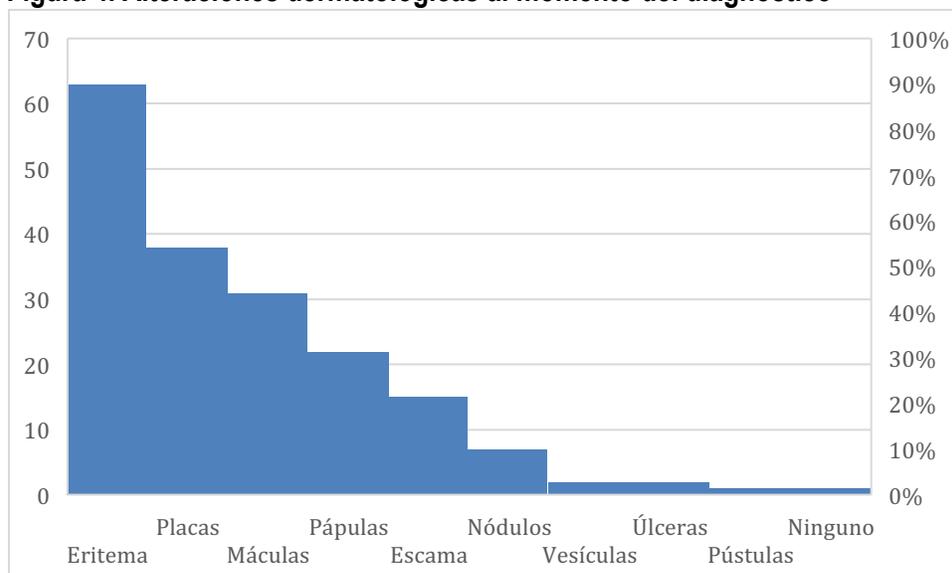
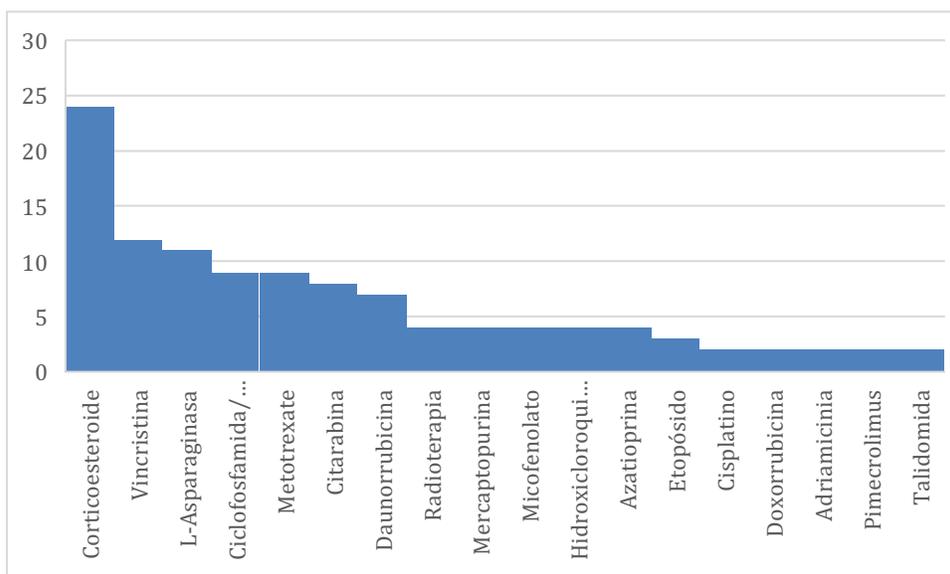


Figura 5. Frecuencia de fármacos inmunosupresores asociados en pacientes con infección fúngica profunda



Tratamientos utilizados

De los 69 pacientes, 39% (27) recibieron tratamiento con fluconazol, 37% (26) con voriconazol, 37% (26) con itraconazol, 21% (15) con anfotericina B, 21% (15) con nistatina, 8% (6) con miconazol, 4% (3) con posaconazol y 1.5% (1) con terbinafina. El tiempo promedio para el diagnóstico e inicio del tratamiento antifúngico fue de 19 días (DE 27.2). La duración del tratamiento antifúngico fue menor de 7 días solo en 1.5% (1) de los casos, entre 7 y 30 días en 10% (7), de 1 a 3 meses en 15% (10) y mayor a 3 meses en 74% de los casos (51).

Mortalidad

De los 69 pacientes que presentaron infección fúngica profunda, 13% (9) fallecieron; de los cuales 77.7% (7) eran hombres y 22.2% (2) mujeres. (Figura 6) De los 9 pacientes que fallecieron los diagnósticos más frecuentes encontrados fueron en 33% (3) Leucemia Linfoblástica Aguda, Inmunodeficiencia primaria 33% (3), Linfoma no Hodgkin 22% (2). En todos los casos mortales se encontró una enfermedad asociada a inmunosupresión crónica (Tabla 5). El agente fúngico asociado en 88% (8) de los casos fue *Aspergillus spp.* y con solo 11% (1) por *Cándida spp.* De los 9 pacientes que fallecieron el 66% (6) recibieron tratamiento con fluconazol y caspofungina y 55% (5) con Anfotericina B. El tiempo promedio para el diagnóstico e inicio del tratamiento fue de 17.3 (DE 14.3). Las manifestaciones dermatológicas asociadas en los pacientes fallecidos fueron en 100% (9) eritema, 55 % (5) placas, 55% (5) máculas.

Figura 6. Mortalidad de los pacientes con infección fúngica acorde al sexo

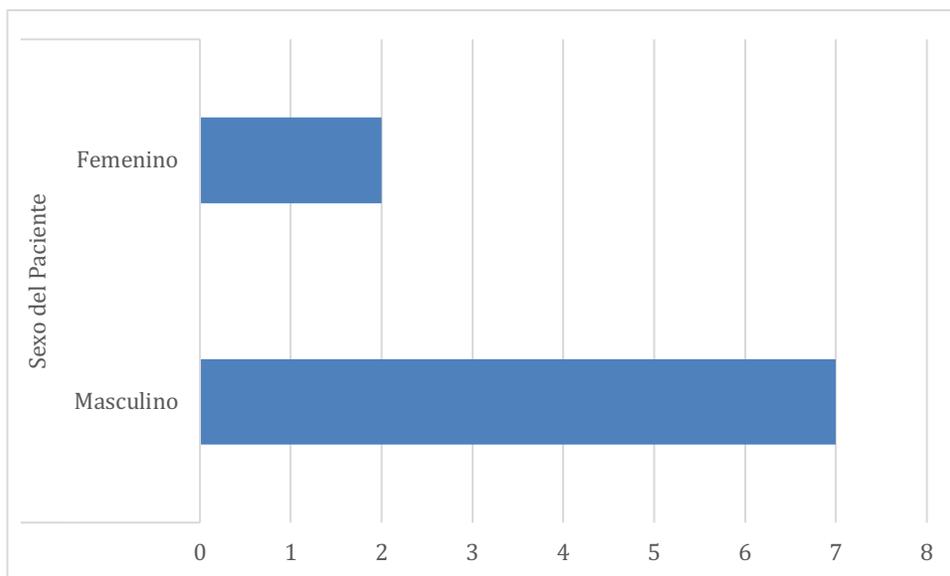


Tabla 5. Diagnósticos presentes en pacientes fallecidos

Diagnóstico Asociado	CIE-10	Fallecimientos	Porcentaje de la mortalidad
Leucemia Linfoblástica Aguda	C91.0	3	33.33
Linfoma de Hodgkin	C85.9	2	22.22
Otras inmunodeficiencias no especificadas	D84.8	2	22.22
Falla y rechazo del trasplante de órganos y tejidos	T86.0	2	22.22
Anemia Aplásica	D61.9	1	11.11
Inmunodeficiencia combinada	D81.9	1	11.11
Fibrosis quística	E84.0	1	11.11

7.DISCUSIÓN

En este estudio de 69 pacientes pediátricos con infecciones fúngicas profundas, 98.5% presentaron de manera inicial al menos una manifestación dermatológica que posteriormente se hizo más evidente junto con otras manifestaciones sistémicas. Las manifestaciones más frecuentes fueron eritema, placas y máculas. Esto es similar al artículo estadounidense realizado por Maddy et al. que reporta como manifestaciones más frecuentes máculas, pápulas, pústulas y placas eritematoescamosas aunque no se especifica el porcentaje de cada una. [31]. Esto en contraste con el artículo estadounidense de Gonzalez-Santiago et. al en el cual reporta 33 casos de infecciones cutáneas profundas de los cuales la principal manifestación cutánea fue con nódulos en el 66% de los casos, seguida por placas en un 12%. [31]. En los artículos mexicanos revisados no se especifican las manifestaciones dermatológicas de los pacientes con infección fúngica en general por lo cual no se puede hacer una comparación. [2,8]

En el 67% de los pacientes con infección fúngica profunda y en todos los casos de fallecimientos se encontró un estado de inmunosupresión o predisposición por alteración de los mecanismos inmunológicos protectores. En este estudio, las causas más frecuentes asociadas a inmunosupresión fueron inmunodeficiencias primarias en 36% y leucemias en 20%. Como se reporta en la bibliografía referida los casos de infección fúngica profunda se asocian a inmunosupresión y en este estudio todos los casos en los que los pacientes fallecieron se asoció a un diagnóstico en el cual se encontraban los pacientes en un estado de inmunosupresión crónica. [1,2,33] En el artículo estadounidense de Gonzalez-Santiago et al. de los 33 pacientes estudiados se reportó un estado de inmunosupresión en el 78% de los cuales 39.3% correspondía a casos asociados a trasplante y 30% asociados a enfermedades malignas incluidas las leucemias. Destaca que en este estudio la diferencia con nuestro hallazgos puede deberse a que el estudio de Gonzalez-Santiago et al. fue un estudio con predominio en adultos a diferencia de éste que fue en pediátricos y las inmunodeficiencias fueron la etiología más frecuente aunque el trasplante también se encontró presente en un 7% de los pacientes. [32] En los estudios mexicanos no se reportan los pacientes inmunosuprimidos asociados a infección fúngica profunda salvo en reportes específicos de ciertos agentes patógenos como la mucormicosis. [2,16]

Los agentes fúngicos asociados más frecuentes fueron *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* En el artículo mexicano realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por Méndez-Tovar et al. se estudiaron 472 casos de infecciones fúngicas profundas sin embargo no se especifica el porcentaje de pacientes pediátricos. De estos pacientes al igual que en nuestro estudio se reportó *Candida spp.* como el principal agente etiológico en un 55%, contrastando en segundo lugar con mucormicosis 17%, tercer lugar criptococosis 12% y aspergilosis en cuarto lugar con 9%. Este cambio en la etiología puede deberse a que los pacientes estudiados fueron reportes de toda la república mexicana en los cuales se incluyen áreas en las que se encuentran otras micosis que son endémicas, así como patologías más frecuentes en adultos que predisponen ciertas infecciones fúngicas específicas. [8] En el artículo estadounidense de Maddy et al. se contrasta en el que el primer lugar fue ocupado por *Fusarium spp.* con 33%, en segundo lugar *Aspergillus spp.* con 14% y la candidiasis fue el 12%, el 41% restante fueron otras especies de hongos lo cual difiere con los hallazgos de nuestro estudio. De la misma manera, este estudio fue realizado principalmente en pacientes adultos y comparado con lo descrito en este estudio se encuentra que la mayoría de los casos de infección fúngica profunda corresponde al tipo de las sistémicas y específicamente a las infecciones oportunistas. Esto además se puede

deber al tipo de pacientes inmunosuprimidos que se tratan en el Instituto Nacional de Pediatría y a que otro tipo de infecciones subcutáneas y endémicas no son frecuentes en esta zona. [31]

A pesar de que la candidiasis fue la infección fúngica profunda más frecuente, los casos de aspergilosis presentaron una mortalidad evidentemente mayor. En el artículo español de Figueras-Nadal C, et al. se reporta una mortalidad por candidiasis profunda de hasta 20-44%. Al igual en estudio multicéntrico en latinoamérica realizado por Santolaya ME et al. se reportó una mortalidad específica para candidiasis en 28%. Al compararse con la mortalidad encontrada en este estudio, es mayor que la presentada en el Instituto Nacional de Pediatría la cual se presentó en 3% en los casos de candidiasis profundas. [2,35]. En cuanto a la mortalidad en la aspergilosis reportada en el artículo alemán de Maschmeyer G et al. se encontró dependiendo del lugar de afección profunda una mortalidad entre el 50 y 70%, la cual a pesar de ser alta en nuestro estudio, se reportó en menor cantidad solo en 25% de los casos. [12] En otro estudio estadounidense realizado por Pana et al. basado en una recopilación de varios centros se reportó una mortalidad asociada a candidiasis en 15% y de 18% con la aspergilosis. La razón de esta variabilidad en la mortalidad reportada en la literatura puede deberse a la alta sospecha, diagnóstico temprano y vigilancia del tratamiento que se ofrecen en los distintos centros.

Este estudio al ser un estudio retrospectivo cuenta con algunas limitaciones. La primera es que la información recopilada en los expedientes, encontramos en ocasiones datos poco claros en cuanto a la descripción y evolución de las lesiones dermatológicas. En segundo lugar, al ser un estudio de un solo centro, solo se cuentan con ciertas infecciones fúngicas las cuales son más frecuentes en esta zona y específicamente en pacientes con patología de tercer nivel. Por lo tanto carecemos de reportes de pacientes con otros tipos de infecciones fúngicas profundas endémicas de otras áreas. Finalmente en cuanto a la mortalidad, la defunción de los pacientes en su domicilio no se registraba dentro del expediente lo que puede dar una falsa idea de baja mortalidad.

La fortaleza de este estudio es describir las infecciones fúngicas profundas en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría siendo el primer artículo enfocado en pacientes pediátricos. En el mismo reportamos la epidemiología de los pacientes incluyendo agentes causales, comorbilidades y principalmente el enfoque en las manifestaciones dermatológicas de los pacientes. Con ello se puede confrontar los resultados obtenidos en este estudio con lo reportado con otros centros nacionales e internacionales.

8.CONCLUSIONES

Las manifestaciones dermatológicas en infecciones fúngicas profundas aparecen con una gran frecuencia por lo cual se deben buscar intencionadamente con el fin de diagnosticar correctamente a los pacientes y dar un tratamiento adecuado y oportuno sobre todo en los pacientes inmunosuprimidos quienes son los principales afectados por este tipo de patología .

Las patologías causales más prevalentes en nuestro medio son la candidiasis y la aspergilosis. La mortalidad por la familia de *Aspergillus spp.* es mayor que la presentada por otras familias de hongos, por lo cual se deberán realizar estudios prospectivos posteriores en busca de un mejor esquema terapéutico para estos pacientes. Sería además de utilidad realizar un estudio multicéntrico en el que se pudiera coleccionar información de distintas áreas del país en las cuales hay distintos tipos de agentes fúngicos endémicos.

Dado que la mayoría de los pacientes pediátricos con infección fúngica profunda cuentan con un estado de inmunosupresión, sería de utilidad en estudios posteriores incluir más datos sobre el estado de inmunosupresión al momento del diagnóstico incluyendo en los datos recopilados el estado nutricional y recuento leucocitario. Estos datos pudieran ayudar de mejor manera a establecer la gravedad del estado de inmunosupresión al momento del diagnóstico y pudieran orientar a que tipo de tratamiento iniciar para mejorar la morbimortalidad de los pacientes pediátricos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco-Zubera J, Navarrete-Dechent C, Bonifaz, Fich F, Vial-Letelier V. Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. *Actas Dermisifil* 2016; 107:806-815.
2. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological Findings of Deep Cutaneous Fungal Infections (*Am J Dermatopathol* 2014;36:531-556)
3. Hamzavi S, Amanati A et al. Changing face of *Candida* colonization pattern in pediatric patients with hematological malignancy during repeated hospitalizations, results of a prospective observational study (2016–2017) in shiraz, Iran. *Infectious Diseases*; 2019; 19:759.
4. Munoz P, Aguado JM. Invasive yeast diseases in solid organ transplant recipients. *Rev Iberoam Micol* 2016;33:152–9.
5. Ben Ameer S, Hentati Y, Ben Dhaoui M et al. Neonatal renal candidiasis: a case report. *Arch Pediatr* 2014;21:287–90.
6. Figueras-Nadal C, Díaz de Heredia C, Navarro-Gómez M, Roselló-Mayans E, Álvez-González F. Infección fúngica invasiva: actualización. *AEP: Infectología pediátrica* 2016 136-147
7. Figueras-Nadal C, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74:337.e1—337.e17
8. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva González R. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 54(5):581-7
9. Torrelo A, Hernandez-Martin A, Scaglione C et al. Aspergilosis cutánea primaria en un niño con leucemia. *Act Dermosifiliogr* 2007;98:276–8.
10. Erjavec Z, Kluin-Nelemans H, Verweij PE. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:625–33
11. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870–84.
12. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67:1567–601.
13. Marcoux D, Jafarian F, Joncas V et al. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:857–64.
14. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Med Mal Infect* 2015;45:189–98.
15. Cantatore-Francis JL, Shin HT, Heilman E, Glick SA. Primary cutaneous zygomycosis in two immunocompromised children. *Pediatr Dermatol* 2007;24:6.
16. Bonifaz A, Tirado-Sanchez A, Calderon L et al. Mucormycosis in children: a study of 22 cases in a Mexican hospital. *Mycoses* 2014;57(suppl 3):79–84.
17. Kennedy KJ, Daveson K, Slavin MA et al. Mucormycosis in Australia: contemporary epidemiology and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:775–81.
18. Cooke NS, Feighery C, Armstrong DKB, Walsh M, Dempsey S. Cutaneous *Fusarium solani* infection in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Experimental Dermatology* 2009;34:e117–e119.
19. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous Infection by *Fusarium* Species in Healthy and Immunocompromised Hosts: Implications for Diagnosis and Management. *CID* 2002;35:909-920.
20. Ho AK, Shrader MW, Falk MN, Segal LS. Diagnosis and initial management of musculoskeletal coccidioidomycosis in children. *J Pediatr Orthoped* 2014;34:571–7.

21. La Via WV, Koulouri S, Ross LA et al. Right atrial mass in a child with disseminated coccidioidomycosis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:470–2.
22. Khurshid K, Ghitan M, Lin, Y, Chapnick E. Desert Rheumatism in a Returning Traveler. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2014;22 ;4:pe42-e43.
23. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas R. Morphological findings of deep cutaneous fungal infections. *Am J Dermatopathol* 2014;36:531–56.
24. Zhang C, Du L, Cai W et al. Isolated hepatobiliary cryptococcosis manifesting as obstructive jaundice in an immunocompetent child: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2014;173:1569–72.
25. Aye C, Henderson A, Yu H, Norton R. Cryptococcosis - The Impact of Delay to Diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:632–5.
26. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:507–44, v–vi.
27. Coelho C, Casadevall A. Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising. *Cell Microbiol* 2016;18:792–9.
28. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2009;30:217–25.
29. Nino-Serna L, Restrepo-Gouzy A, Garces-Samudio C, Trujillo- Honeysberg M. Cerebral histoplasmosis in immunocompetent children. *Rev Neurol* 2013;56:444–6.
30. Castillo CG, Kauffman CA, Micelli MH. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:247–64.
31. Maddy AJ, Sanchez N, Bhavart SS, Maderal A. Dermatological manifestations of fungal infection in patients with febrile neutropaenia: A review of the literature. 2019 Blackwell Verlag GmbH
32. Gonzalez-Santiago TM, Bobbi P, Gibson LE, Comfere NI. Diagnosis of deep cutaneous fungal infections: Correlation between skin tissue culture and histopathology. 2014, *J Am Acad Dermatol*.
33. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. 2017 *J Pediatric Infectious Diseases Society*
34. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children 2019 2017 *J Pediatric Infectious Diseases Society*
35. Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, Cortes JA, Thompson L, Guzman M, Sifuentes J, Echevarria JI, Nucci M.

