



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS POR HONGOS
FILAMENTOSOS: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS
Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2011 AL 2017**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Rodríguez Dorantes Laura Angélica**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD
EN:**

INFECTOLOGIA

Tutor

Dra. Gómez Toscano Valeria

Cotutor

Dr. Rodríguez Jurado Rodolfo Rafael

Asesor Metodológico

M en C Díaz García Luisa



Ciudad de México

2019



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.

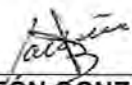
**"INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS POR HONGOS FILAMENTOSOS:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEL 2011 AL 2017"**




**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**




**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA**



**DRA. GÓMEZ TOSCANO VALERIA
TUTOR DE TESIS**



**DR. RODRÍGUEZ JURADO RODOLFO RAFAEL
CO TUTOR**



**MC. DÍAZ GARCÍA LUISA
TUTOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

**A Él, por permitirme conocer gente extraordinaria, en especial a mis papás
que día a día hacen de mí alguien mejor que ayer**

ÍNDICE

Resumen	
1. Marco teórico	1
1.1 Generalidades de los hongos	1
1.2 Epidemiología	3
1.3 Manifestaciones clínicas	4
1.4 Diagnóstico	9
1.5 Tratamiento	15
1.6 Profilaxis	20
2. Planteamiento del problema	21
3. Pregunta de investigación	21
4. Justificación	22
5. Objetivos	22
6. Clasificación del estudio	22
7. Métodos	23
7.1. Población de estudio	
7.2. Universo del estudio	
7.3 Variables de estudio	
7.4 Ubicación del estudio	
7.5 Análisis estadístico e interpretación de datos	
8. Consideraciones éticas	27
9. Resultados	28
10. Discusión	32
11. Conclusión	36
12. Referencias bibliográficas	37

13. Anexos	
Formato de recolección de datos	40
Índice de cuadros	
Cuadro 1. Criterios para Enfermedad Invasiva Fúngica por hongos filamentosos Probada	9
Cuadro 2. Criterios para enfermedad fúngica invasiva Probable excepto en zonas endémicas	10
Cuadro 3. Métodos diagnósticos para <i>Aspergillus</i>	13
Cuadro 4. Métodos diagnósticos para <i>Fusarium spp</i>	14
Cuadro 5. Métodos diagnósticos para <i>Zygomycetes spp.</i>	15
Cuadro 6. Triazoles	16
Cuadro 7. Equinocandinas	17
Cuadro 8. Polienos	18
Cuadro 9. Variables	24
Cuadro 10. Frecuencia de presentación de acuerdo con el año en curso.	43
Cuadro 11. Tipo de inmunosupresión recibida en pacientes hematooncológicos	44
Cuadro 12. Tipo de inmunosupresión recibida en pacientes hematooncológicos	44
Cuadro 13. Presentación clínica en aspergilosis.	44
Cuadro 14. Presentación clínica en fusariosis	45
Cuadro 15. Presentación clínica en mucormicosis	45
Cuadro 16. Tipo de IFI en pacientes con Enfermedades hematooncológicas	45
Cuadro 17. Tipo de IFI en pacientes con inmunodeficiencia primaria	46

Cuadros 18 y 19. Presentación clínica de acuerdo a grupo de enfermedad 46

Cuadro 20. Tipo de inmunosupresión recibida en pacientes hematooncológico 47

Índice de gráficas

Gráfica 1. Tipo de Infección Fúngica invasiva y frecuencia de acuerdo con sexo 48

Gráfica 2. IFI de acuerdo con grupo de pacientes 48

Gráfica 3. Edades de diagnóstico la IFI 49

Índice de imágenes

Imagen 1. Absceso cerebral por *Aspergillus spp.* 49

Imagen 2: Fusariosis diseminada. 50

Imagen 3. Alteraciones imagenológicas 50

Imagen 4: Aspergilosis pulmonar invasiva 51

Imagen 5: Aspergilosis pulmonar invasiva no angioinvasiva 51

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos. Dentro de los hongos filamentosos el más frecuente *Aspergillus spp*, seguido por *Hyalohyphomycosis* y *Zygomycetes* causantes de mucormicosis. Su aislamiento microbiológico puede ser difícil, por lo cual es importante la sospecha diagnóstica de acuerdo con los factores de riesgo y conforme a esto iniciar tratamiento específico y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Justificación: El conocer la epidemiología institucional, presentación clínica y respuesta al tratamiento de las IFI por hongos filamentosos repercute directamente en toma de decisiones más rápidas y certeras con lo cual permitiría en los pacientes afectados ofrecerles la posibilidad de curación. Además, que estos datos podrían ser tomados como referencia para otros hospitales en México y el mundo.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica de los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre de 2017 del Instituto Nacional de Pediatría.

Metodología: Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de IFI de las hojas de egresos hospitalarios, base de datos de patología y micología. Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI de acuerdo a 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%) Aspergilosis, 9 (30%) Fusariosis y 4 (12%) Mucormicosis. La población masculina fue ligeramente más alta con 17 (55%). El rango de edad fue desde los 16 días de vida hasta los 16 años.

Los diagnósticos de base que causaron la inmunosupresión fueron en los hematológicos: Leucemia aguda linfocítica y de Inmunodeficiencias primarias: enfermedad granulomatosa crónica.

En aspergilosis la presentación más frecuente fue Pulmonar con 61% (11), seguido de cerebral 17% (3), piel 11% (2) rinosinusal y otomastoidea 6 % (1) cada una. De los casos fusariosis que en total fueron 9 casos 3 (33%) ectima gangrenoso, 2 (22%) con bacteriemia y otras presentaciones que incluyó a solo un paciente fue deterioro neurológico. Para Mucormicosis se reportaron cuatro pacientes. El 75% rinoorbitario y un caso que representa el 25% como enterocolitis necrotizante.

El 80% recibió monoterapia, 60% con voriconazol y 20% con anfotericina duración del tratamiento promedio fue 116 días (14-540 días).

Conclusiones: El estudio replicó resultados similares a los descritos en otras poblaciones. De acuerdo con las características clínicas referidas mantener alta sospecha de estas infecciones debido al desenlace fatal con el que suelen cursar.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades de los hongos

Las infecciones fúngicas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos, como en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, receptores de órganos sólidos, receptores de trasplante de médula ósea, con enfermedades hemato-oncológicas y usuarios de dispositivos médicos.¹

Se clasifican de acuerdo con sus patrones básicos de crecimiento en levaduras o mohos.

Las levaduras son microorganismos unicelulares que se reproducen por gemación o fisión. En el frotis se observan redondos y ovalados, forman colonias lisas y aplanadas. Por ejemplo: *Candida spp*, *Criptocococcus spp*.

Los mohos son microorganismos multicelulares y durante el crecimiento se observan hifas verdaderas. También se conocen como hongos filamentosos. En sus características microscópicas, se observan las formas miceliales que son los conjuntos de hifas las cuales pueden ser septadas que significa que se observan múltiples divisiones que diferencia una célula de otra, característico de *Aspergillus* y *Fusarium* que además tienen diámetros regulares con ramificaciones en forma de Y, a diferencia de los hongos filamentosos que se encuentran con pocos septos, con diámetro irregular, con ramificación que forman ángulos obtusos que son característicos de los que causan mucormicosis. También se pueden clasificar de acuerdo a su diámetro de los micelios macrosifonados si miden $>1\mu\text{m}$ que es propio de los hongos filamentosos o microsifonados $<1\mu\text{m}$ característico de los actinomicetos o bacterias filamentosas.²

Algunos pueden ser dimórficos lo que significa que cambia su forma multicelular a unicelular en el ambiente. Por ejemplo: *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffeii*.

Su reproducción puede ser sexual (teleomórfica) o asexual (anamórfica).^{1,2}

Debido al objeto del estudio, sólo haremos referencia a los hongos filamentosos que han sido reportados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el tiempo en que se realizó este proyecto.

Aspergilosis

Es la principal causa de mortalidad de las micosis invasivas, la cual ha ido aumentando proporcionalmente ya que cada vez se encuentran más pacientes inmunosuprimidos.

Incluye aproximadamente 185 especies, pero las que causan enfermedad al hombre son principalmente *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. El primero causa el 90% de los casos de las aspergilosis invasivas.

Vive en el suelo como un hongo saprófito, reciclando carbono y nitrógeno. Se conoce más acerca de su reproducción asexual que se caracteriza por su pigmento verde dado por los conidios (esporas). Los conidios se producen en cadenas basipetalmente desde las phialides nacidas en vesículas clavadas.

Se ha estimado que las personas inmunocompetentes respiran cientos de conidias de *A. fumigatus* por día. Existen dos líneas de defensa: los macrófagos y neutrófilos. *A. fumigatus* tiene tanto éxito para causar enfermedad invasiva porque tiene termotolerancia, crece rápido y produce metabolitos tóxicos. ¹

Mucormicosis

Es una infección causada por un grupo de hongos filamentosos del subfilo Mucormycotina. Se encuentran en el ambiente en sustratos orgánicos de descomposición como pan, frutas, materia vegetal, suelo, abono y excrementos de animales. Producen unas hifas en forma de cintas de diámetro irregular, y de forma ocasional presentan tabiques. Las esporas tienen de 3 a 11 μ de diámetro, forman aerosoles y se dispersan, se inhalan o se introducen por vía cutánea o percutánea. La mucormicosis es frecuentemente producida por *Rhizopus* (47%), seguida de *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), especies de *Lichtheimia (Absidia)* (5%), especies de *Saksenaea* (5%) y *Rhizomucor pusillus* (4%). ³

Fusariosis

Fusarium spp suele encontrarse en el suelo y restos orgánicos, es infrecuente la enfermedad en el humano. La inhalación del hongo o un traumatismo menor con contaminación de la piel con

este agente puede originar fusariosis en los pacientes inmunocomprometidos. La fusariosis se produce en un 70 a 80% de los casos en pacientes con leucemia y neutropenia prolongada. En una revisión, la mediana de neutropenia fue de 43 días. ³

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos años ha ocurrido un cambio en la epidemiología, ya sea por el uso de profilaxis con fluconazol, que disminuye la prevalencia de candidiasis sistémica en los pacientes postrasplantados pero que aumenta las infecciones por otros hongos diferentes a *Candida*. Además, la mayor sobrevivencia de pacientes gravemente enfermos, el aumento en el número de procedimientos invasivos y el uso prolongado de esteroides incrementa el riesgo de infección por *Aspergillus spp.* ⁴

Históricamente, *Candida spp.* ha sido la causa más frecuente de infecciones fúngicas invasivas; sin embargo, también han ido aumentando las infecciones por *Aspergillus spp.* y otros hongos filamentosos como *Zygomycetes spp.*, *Fusarium spp.*, y *Scedosporium spp.* También se han descrito algunos otros que se denominan hongos dematiáceos y otras levaduras como *Cryptococcus spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum capitatum* y *Rhodotorula spp.* ⁴

En los últimos años ha aumentado la frecuencia de infecciones por *Aspergillus spp.*, principalmente en los pacientes receptores de trasplante de médula ósea, probablemente como resultado de la profilaxis con fluconazol, lo que incrementa la colonización por hongos resistentes al mismo y su virulencia. ⁴

Aspergillus ocurre en el 3% de los pacientes con trasplante de médula ósea y en el 1.3 % de los pacientes con trasplante hepático. La mortalidad global por *Aspergillus* va del 30 al 83%. En países como México, Perú, Argentina y Francia se ha mostrado una excelente susceptibilidad a itraconazol, voriconazol y anfotericina B. ⁵

Además de *Aspergillus spp.*, otros hongos filamentosos como *Hyalohyphomycosis* que producen filamentos hialinos, o con hifas hialinas septadas como *Fusarium*, se han relacionado también con fallas en los sistemas de agua en los hospitales. ⁴

Las especies más importantes y reconocidas de *Fusarium* son *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides*. Son importantes porque hasta el 60% de las veces causan fungemia en pacientes inmunocomprometidos, en quienes se reporta una mortalidad del 100%.⁵

Scedosporium apiospermum es la forma asexual de *Pseudallescheria boydii*, la cual es causa principal de micetoma en pacientes inmunocompetentes; además ha ido aumentando su frecuencia en pacientes que la tienen como colonizante. En los inmunosuprimidos puede causar infección diseminada con involucramiento a SNC, y se desarrolla en pacientes que recibieron profilaxis con anfotericina B, fluconazol o itraconazol.⁴

Zigomicosis incluye infecciones por el género *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella* y *Saksenaea*. Estas infecciones se presentan en pacientes postrasplantados inmunosuprimidos, con diabetes mellitus y en los que reciben deferoxamina; la gravedad de la infección depende de su capacidad de invasión vascular que causa necrosis del tejido, principalmente rino-orbital-cerebral; sin embargo, también pueden afectar al pulmón o diseminarse. La particularidad de estos hongos es que pueden surgir brotes en pacientes que reciben tratamiento con voriconazol, ya que éste no es activo contra las zigomicosis.⁴

Se desconoce la incidencia exacta de mucormicosis y probablemente está subestimada. En los datos de la Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), adquiridos a partir de estudios prospectivos de 25 centros estadounidenses de trasplantes en el período 2001-2006, se han observado unas tasas de incidencia acumulada a un año para la mucormicosis de 0.29% en los receptores de TCMH alogénico,⁶ y del 0.7% en los que recibieron trasplante de órgano sólido⁷, suponiendo un 8% y un 2%, respectivamente, de las infecciones micóticas diagnosticadas en estas poblaciones.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspergillus spp.

La aspergilosis se manifiesta como tres entidades clínicas principales: 1) enfermedad alérgica, 2) aspergiloma pulmonar y 3) aspergilosis invasiva.

1) *Aspergillus spp.* puede causar desde desórdenes de hipersensibilidad, ya que se refieren condiciones mediadas inmunológicamente, en las que los pacientes generan una respuesta anormal de inflamación y síntomas mediados por IgE. Los hongos pueden iniciar la respuesta inmune a través de PRRs (Pattern recognition receptors) con PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) o DAMPS (Damage-associated molecular patterns).

De esta forma, se pueden encontrar las siguientes presentaciones: Asma, rinitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad o rinosinusitis alérgica fúngica.⁷ La sintomatología conlleva a episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos con fiebre, malestar, expectoración en moldes mucosos oscuros, eosinofilia y en ocasiones hemoptisis. Los hallazgos radiológicos suelen mostrar infiltrados parenquimatosos (habitualmente en lóbulos superiores), atelectasias por impacto mucoso y signos característicos de bronquiectasias. Muestran signos de obstrucción de la vía aérea, con atrapamiento aéreo y disminución de FEV1 e incremento del volumen residual.

2) Los aspergilomas y la otomicosis son dos síndromes de colonización no alérgica por especies de *Aspergillus* en niños inmunocompetentes.

-Aspergiloma: Es una bola fúngica compuesta por hifas, fibrina, moco y detritus celulares que colonizan una cavidad pulmonar previa o un quiste broncogénico preexistente sin invadir el tejido pulmonar; casi todos los pacientes tienen una enfermedad pulmonar subyacente, como fibrosis quística o tuberculosis.

-Los pacientes con otomicosis tienen otitis media crónica con colonización del canal auditivo externo por parte de una esfera fúngica que produce una secreción oscura.

3) En cuanto a las manifestaciones clínicas de aspergilosis invasivas (AI), principalmente involucran el tracto sinopulmonar, SNC y menos comúnmente el tracto gastrointestinal y piel.

La aspergilosis pulmonar invasiva es la manifestación más común (70% de los casos). Fiebre, tos y disnea son los signos más frecuentes de la aspergilosis pulmonar, pero también inespecíficos.

Puede ser angioinvasiva, que la presentan los pacientes con neutropenia profunda y prolongada y es rápidamente progresiva. La invasión vascular puede manifestarse por dolor pleurítico y

hemoptisis. Si la enfermedad no es contenida, también puede afectar mediastino, pared torácica, y de ahí cualquier órgano por diseminación hematológica.⁹ La aspergilosis pulmonar en pacientes neutropénicos presenta una tríada característica: Fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis.

Si es no angioinvasiva, se presenta en pacientes expuestos a corticoesteroides, trasplante de células hematopoyéticas no neutropénicos, receptores de trasplante de órganos sólidos, enfermedad injerto contra huésped y VIH/SIDA; en ellos la enfermedad es de inicio insidioso, con curso lento.¹⁵

La aspergilosis crónica cavitada afecta a personas inmunocompetentes que desarrollan una o más cavidades durante varios meses habitualmente en lóbulos superiores. También se puede ver en los pacientes con tuberculosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, cáncer de pulmón resuelto, neumotórax con formación de bulas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis fibrocavitada.

La aspergilosis crónica necrosante suele afectar a personas con algún grado de compromiso inmunológico, como diabetes, alcoholismo, corticoterapia y SIDA. Tiene una presentación subaguda.¹⁴ La aspergilosis del sistema nervioso central se puede observar como una enfermedad diseminada o como extensión de una forma sinusal. La clínica neurológica puede llevar al deterioro cognitivo, déficit focal o crisis convulsivas, y tiene una mortalidad del 80%.

La endoftalmitis aspergilar provoca destrucción de las de estructuras oculares y grandes déficits funcionales que obligan a la enucleación.

La endocarditis se presenta con fiebre, embolismos sépticos.¹⁴

En los pacientes que cursan con neoplasias hematológicas, la enfermedad se presenta más frecuentemente en quienes padecen leucemia o son receptores de trasplante, y su presentación clínica es de neutropenia y fiebre persistente con infiltrados pulmonares y hemoptisis.

En quienes tienen inmunodeficiencias primarias como enfermedad granulomatosa crónica, la frecuencia de presentación de esta enfermedad va de un 15 a 40% en las primeras dos décadas de la vida, donde un 30% de estos pacientes cursan asintomáticos y sólo el 20% con fiebre. Su infección es no angioinvasiva y las lesiones que se observan son piogranulomatosas. Por otro lado, dado que los pacientes con síndrome de Hiper IgE (Síndrome de Job) presentan

neumatoceles a consecuencia de complicaciones supurativas por *S. aureus*, *Aspergillus spp.* utiliza los neumatoceles para formar aspergilomas.

En una serie de pacientes pediátricos con VIH, sólo el 1.5% presentó infecciones por este microorganismo. Todos ellos estaban clasificados como categoría C3 y presentaron una mortalidad del 100%.¹⁷

Zygomycetes spp.

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis son muy variables y dependen del grado de inmunosupresión del paciente. Se presenta como infección angioinvasiva fulminante que suele diseminarse con consecuencias mortales. Se puede agrupar en:¹⁴

1. Rinocerebral: Se localiza en cornetes nasales y senos paranasales, puede progresar a la órbita sobre todo en pacientes con diabetes mal controlada, o al cerebro sobre todo en pacientes con neutropenia profunda; puede progresar también al pulmón en los pacientes con leucemia o linfoma. La presentación orbitaria es unilateral, con proptosis, quemosis y celulitis preseptal, puede haber parálisis del nervio trigémino o facial, así como exudado sanguinolento. En la radiografía se observan cambios, sin embargo no son nada específicos, por lo que se debe solicitar TAC o RM donde se muestra un engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea; a veces, el primer signo que se presenta es el engrosamiento de los músculos orbitarios. Es indispensable realizar rinoscopia o endoscopia nasal donde se confirma la isquemia tisular y la extensión de la enfermedad. Se debe realizar biopsia y cultivo de la lesiones necróticas, en ocasiones los frotis pueden mostrar las hifas compatibles con mucormicosis.

2. Pulmonar: Se presenta con manifestaciones clínicas indistinguibles de la aspergilosis pulmonar, con fiebre refractaria a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, tos no productiva, disnea y dolor torácico, cavitaciones y necrosis del parénquima circundante que provoca hemoptisis mortal al final de la enfermedad acompañada también de sinusitis grave. En la radiografía se puede ver afectada cualquier porción del pulmón, sin embargo, existe predilección por el lóbulo superior en el 55 a 84% de los casos. En la TAC se observan múltiples nódulos (> de 10); es poco frecuente observar el signo del halo y de la media luna, sin embargo, el signo del halo inverso, un área redondeada focal de atenuación en vidrio esmerilado rodeado por una consolidación anular, puede ser un hallazgo precoz en comparación con *Aspergillus spp.*

3. Cutánea. Suele deberse a inoculación directa o a exposición de piel comprometida por traumatismo o picadura. Inicia como eritema e induración de la piel hacia una necrosis con escara negruzca que se extiende rápidamente a la fascia y capas musculares.

4. Digestivo: Es poco frecuente, descrita en pacientes desnutridos y lactantes prematuros en quienes se presenta como enterocolitis necrosante, también se ha descrito después de la ingestión de remedios herbolarios con *Mucor indicus*.

5. Diseminado: Los pacientes que reciben deferoxamina son los más afectados, el origen primario es muy probablemente pulmonar.

6. Atípico: Se ha descrito traqueal, mediastínico, óseo, cardíaco, renal, con otitis externa, infección corneal o síndrome de vena cava superior.

Fusarium spp

Puede provocar desde onicomycosis, que en casos de inmunosupresión puede diseminarse y su presentación es indistinguible de la onicomycosis por *Dermatophytes*.

Queratitis por *Fusarium spp* es una de las causas más frecuentes de infección fúngica que causa ceguera irreversible, se desarrolla después de trauma ocular.

Las infecciones profundas se presentan con afectación pulmonar, lesiones en piel y celulitis, con una mortalidad de hasta el 70%.¹⁸

La fusariosis se puede manifestar con fiebre y mialgias, aparecen lesiones cutáneas en el 60 a 80% como múltiples pápulas o nódulos dolorosos, que al principio incluyen pápulas con zona central pálida y posteriormente se vuelven elevadas, eritematosos y necróticas.

1.4 DIAGNÓSTICO

Cuadro 1. Criterios para Enfermedad Invasiva Fúngica por hongos filamentosos **Probada** (excepto micosis endémicas)

Análisis y tipo de muestra	Mohos
Análisis microscópico	Histopatológico, citopatológico o examen directo en microscopio de una muestra obtenida con aguja estéril por aspiración o biopsia en donde la hifa o la forma melanizada se acompaña de evidencia de daño.
Cultivo de material estéril	Obtención del moho por cultivo de la muestra obtenida de un sitio estéril a través de un procedimiento estéril, excluyendo lavado broncoalveolar, cavidad sinusal u orina, y clínica y radiológicamente anormal consistente con una enfermedad fúngica
Sangre	Cultivo de sangre con mohos en el contexto de una enfermedad compatible
Análisis serológico	No aplica

Modificado de: De Pauw, 2008 ¹⁰

Cuadro 2. Criterios para enfermedad fúngica invasiva **Probable** excepto en zonas endémicas

A: Factores del huésped
Historia reciente de neutropenia <500 cél por > 10 días relacionado temporalmente a la enfermedad fúngica invasiva
Trasplante alogénico de médula ósea
Uso prolongado de esteroide (excluyendo a la aspergilosis broncopulmonar alérgica), dosis mínima de 0.3mg/kg/día equivalente a prednisona por >3 semanas
Tratamiento con algún inmunosupresor de células T como ciclosporina, bloqueadores TNF alfa, anticuerpos monoclonales o análogos de nucleósido por los últimos 90 días
Inmunodeficiencia heredada severa
B: Criterios clínicos y radiológicos
Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior La presencia de 1 de los 3 siguientes hallazgos en tomografía: -Lesiones bien circunscritas con o sin signo del halo -Signo de atrapamiento de aire -Cavidad
Traqueoendobronquitis Ulceración traqueoendobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o costras
Infección rinosinusal Imágenes que muestran sinusitis, más 1 de los siguientes 3 signos: -Dolor localizado -Úlcera nasal con costra negra -Extensión de la infección más allá de los senos paranasales que cruce las barreras óseas, incluyendo las órbitas
Infección del SNC 1 de los siguientes 2 signos: -Lesiones focales -Imágenes de realce meníngeo en la RM o TAC
C: Criterios micológicos
Test directo Moho en esputo, LBA, cepillado bronquial o muestras de aspirado sinusal indicado por uno de los siguientes: Presencia de elementos fúngicos que indiquen moho Recuperación de moho por cultivo Test indirecto (detección del antígeno o constituyentes de la pared) Aspergilosis Galactomanano detectado en plasma, LBA o LCR Otros hongos invasivos diferentes a <i>Cryptococcus spp</i> y <i>Zygomycetes spp</i> β -D-glucano en suero

- **Infección probada:** Confirmación por histología o cultivo estéril
- **Infección probable:** A+B+C (al menos un factor de cada grupo)
- **Infección posible:** A+B (al menos un factor de cada grupo)

Modificado de: De Pauw, 2008 ¹⁰

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

Aspergillus spp.

La sensibilidad del cultivo para el diagnóstico de aspergilosis es baja. Se ha demostrado que de todos los pacientes receptores de trasplante con test molecular positivo para aspergilosis invasiva, sólo el 25 a 50% tiene cultivo positivo. El valor predictivo positivo de cultivo de esputo o lavado broncoalveolar en pacientes postrasplante de células hematopoyéticas, enfermedades hematooncológicas y neutropenia es de 72%, en pacientes que reciben esteroides o son receptores de trasplante de órgano sólido es de 58%, y en afectados por VIH es sólo de 14%. El aislamiento en sangre es muy bajo. El cultivo puede tardar mucho ya que esporula muy lento. Se puede observar por examen directo con Gomori metanamina de plata o ácido peryódico de Schiff.¹¹

El β -D-glucano, que es constituyente de la pared celular de varios hongos, se puede utilizar en combinación con el cultivo y aumenta la sensibilidad de un 55 a un 95%, y la especificidad de un 77 a un 96% cuando su punto de corte es mayor a 80pg/ml.¹⁰ Se puede detectar en hongos invasivos distintos a *Cryptococcus spp.* y *Zygomycetes y spp.*⁹

El galactomanano se utiliza para diagnóstico de aspergilosis invasiva, sin embargo, también se puede encontrar en la pared de *Histoplasma capsulatum* y *Fusarium spp.* Su sensibilidad es de 71% aproximadamente, y la especificidad de 89% dependiendo de la población a la que se estudie. En pacientes que reciben tratamiento antibiótico, disminuye su sensibilidad.^{8,10} Existen falsos positivos con el uso de piperacilina-tazobactam, otros betalactámicos, gluconato intravenoso y gammaglobulina, y además cruza reactividad como ya se mencionó previamente⁹.

Se ha demostrado que los dispositivos de flujo lateral pueden ser más sensibles que los marcadores serológicos. Detectan glucoproteínas en el suero y LBA con resultados en 15 minutos. El antígeno que se busca (secretado durante el crecimiento de *Aspergillus fumigatus*), se une a un anticuerpo monoclonal que incrementa su sensibilidad VS Fungitell y Platelia.¹¹

Las narices electrónicas detectan componentes orgánicos volátiles con precisión de hasta el 90%.¹¹

Métodos moleculares (PCR para aspergilosis invasivas): Varía la sensibilidad del 43 al 100% y la especificidad del 64 al 100%. Hay tanta diferencia entre los estudios dado que depende de la cantidad de muestra tomada, del método de identificación, de la forma de amplificación del DNA, de los valores de corte y del sitio de la toma de muestra¹¹. Aún no es recomendable de rutina y cuando se utilicen los resultados, deben ayudarse en conjunto con otros estudios y con el contexto clínico.

El galactomanano en suero y en lavado broncoalveolar es recomendado como marcador para el diagnóstico de aspergilosis invasiva tanto de la población pediátrica como adulta en ciertas entidades como enfermedades hematológicas. El GM no se recomienda como tamizaje en pacientes que reciben profilaxis antifúngica, a ellos se les debería hacer broncoscopia. No se recomienda en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.¹²

El β -D-glucano es recomendado para el diagnóstico de AI en pacientes de alto riesgo.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar es de suma utilidad. Sin embargo, está contraindicada si el paciente tiene hipoxemia, sangrado o refractividad plaquetaria ¹².

Cuadro 3. Métodos diagnósticos para *Aspergillus*

Microorganismo	Estudio diagnóstico	Sitio de la muestra	S %	E %	Falsos positivos	Falsos negativos
<i>Aspergillus spp.</i>	Histopatología	Depende del sitio de infección	100	100	<i>Fusarium spp.</i> y <i>Scedosporium spp.</i> por microscopía similar	Formación de pseudoseptos por el microorganismo
	Cultivo	Depende del sitio de infección	30-68	72-100	Colonización	Lenta esporulación
	Galactomanano (GM)	Suero, LBA, Fluidos o LCR	71 sérico, 90 LBA	89 sérico, 94 LBA	Colonización u otros microorganismos (<i>Histoplasma spp.</i> y <i>Fusarium spp.</i>), betalactámicos, gammaglobulina	Tratamiento con esteroide
	β -D-glucano	Sérico	55-95	77-96	Otros hongos, gram negativos, bacteriemia y diálisis	Muestra hemolizada

Modificados de: Arvanitis, 2014¹¹

Estudios de imagen (Tomografía Computada). Se recomienda tomografía de tórax cuando se tiene sospecha. No se recomienda de rutina. El contraste se debe usar cuando hay nódulo o masa cerca de un gran vaso.¹²

Se sospecha aspergilosis en pacientes con neutropenia por más de 10 días y fiebre persistente sin respuesta al tratamiento con antibióticos empíricos. El signo radiológico más temprano es un nódulo. El "signo del halo" se define como un macronódulo rodeado de una opacidad de vidrio esmerilado que corresponde a hemorragia alveolar. No es patognomónico de *Aspergillus spp.* ya que otros hongos como *Zygomycetes spp.* y algunas bacterias como *Pseudomonas spp.* pueden tener hallazgos similares. Otros hallazgos incluyen consolidaciones o infartos en forma de cuña

9.

Fusarium spp.

El diagnóstico se establece mediante aislamiento del hongo a partir de sangre o biopsia de las lesiones; los hemocultivos pueden ser positivos hasta en el 50% de las ocasiones. Al examen histopatológico, las hifas tabicadas se asemejan al género *Aspergillus spp.* Son difíciles de visualizar con tinción convencional de H-E pero se identifican con facilidad con metenamina argéntica de Gomori o Acido peryódico de Schiff. En los cultivos se observa producción de macroconidias multitabicadas falciformes. *F. solani* es la especie que más se aísla, seguido de *F. oxysporum* y *F. verticillioides*. Pueden haber pruebas positivas para β -D-glucano y galactomanano. Ver cuadro 4.²⁷

Cuadro 4. Métodos diagnósticos para *Fusarium spp*

Microorganismo	Estudio diagnóstico	Sitio de la muestra	S %	E %	Falsos positivos	Falsos negativos
<i>Fusarium spp</i>	Histopatología	Depende del sitio de infección			<i>Aspergillus spp.</i> y <i>Scedosporium spp.</i>	
	Hemocultivo	Sangre	40%	100%		
	Cultivos diversos	Piel positiva en 55% casos			Pueden ser contaminación principalmente en piel	
	Galactomanano (GM)	Suero, LBA, Fluidos o LCR	83%	67%	<i>Aspergillus</i>	Tratamiento con esteroide
	Beta D glucano	sangre	77%	85%		
	PCR	Puede ser LBA, sangre o fluidos	LBA 86% Serico 46%	LBA 99% Serico 100%		
	Espectrometría de masas		100%		Gold standard	

Zygomycetes spp.

Por histopatología se distinguen sus hifas porque son anchas, están vacías, tienen una pared delgada y la mayor parte sin tabicar. Se observa en el 90% invasión perineural. Las tinciones fluorescentes (blanco de calcoflúor, Blankofluor o Uvitex) pueden aumentar la detección de los elementos hifales durante el estudio microscópico y mejorar la distinción entre los mohos tabicados y no tabicados en las muestras de biopsia. La identificación de especies requiere analizar sus estructuras fructíferas reproductivas. También puede usarse la PCR, espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz con analizador de tiempo de vuelo ¹⁶.

Cuadro 5. Métodos diagnósticos *Zygomycetes spp.* ²⁸

Microorganismo	Estudio diagnóstico	Sitio de la muestra	S %	E %	Falsos positivos	Falsos negativos
<i>Zygomycetes spp.</i>	Histopatología	Tejido			Depende de la experiencia del observador	
	Cultivo	Diversos	40%	100%		Es frágil y solo 40% logra su crecimiento si se visualiza.

1.5 TRATAMIENTO

Generalidades de los antifúngicos:

Imidazoles / Triazoles con actividad contra hongos filamentosos

Los triazoles inhiben al citocromo P450 dependiente de 14- α -demetilasa, bloqueando la conversión de lanosterol a ergosterol. Esto inhibe el crecimiento y la replicación. Esta inhibición enzimática disminuye la síntesis de testosterona y esteroides.

Cuadro 6. Triazoles

Antifúngico	Indicaciones	Farmacología	Efectos adversos	Dosis	Comentarios
Voriconazol	AI. Poca actividad contra mucorales	VO: biodisponible 96% Up:58% ()p: 50% Eliminación hepática	Alteraciones hepáticas 15% Gastrointestinales y rash Alteraciones visuales	Adultos: carga 6mgkgIV, después 4mgkgdosis cada 12 hrs. Niños: carga 9mgkgdosis, después 8mgkgdosis cada 12 hrs	Se recomienda su monitorización por las alteraciones enzimáticas
Posaconazol	AI Mucormicosis	Up: 98%	Gastrointestinales, hipokalemia	Adultos: 600-800 mg/día vía oral c/8-12 hrs.	
Itraconazol	No en pacientes graves. <i>Aspergillus spp.</i> incluyendo a <i>terreus</i> , Aspergilosis alérgica	No penetra LCR Metabolismo hepático Up: 99%. Pobre biodisponibilidad oral	Gastrointestinales		Precaución en pacientes con disminución de la fracción de eyección, mejora su absorción con la ingesta de alimentos
Isavuconazol	AI				< EA que voriconazol

AI= Aspergilosis invasiva Up= Unión a proteínas, (p)=Concentración plasmática EA=Efectos adversos

Equinocandinas

Inhiben la síntesis de 1,3-β-D-glucano. Inhiben el crecimiento, pero sólo son fungistáticos. No se recomiendan de primera línea ¹².

Cuadro 7. Equinocandinas

	Indicaciones	Farmacología	Efectos adversos	Dosis
Caspofungina	Al sin respuesta favorable al tratamiento o en quienes presentan intolerancia a otros fármacos.	Up: 97% VM: 9-11 hrs M: Hidrólisis peptídica lenta y N-acetilación Penetración cerebro: <0.1% No requiere ajuste renal y si hepático	-Hepáticos -Hematológicos -Estado general (astenia, fiebre, malestar general, escalofríos, cefalea, temblor) -Flebitis -Digestivos (náusea, vómito, diarrea)	70mg/m ² sc/día en el día 1 vía intravenosa y posteriormente a 50mg/m ² sc/día en infusión de 1 hora
Micafungina	Actividad fungistática VS <i>Aspergillus spp.</i>	VM: 11-17hrs UP: 98% M: Catecol o transferasa No requiere ajuste renal. Si hepático	Cefalea, mareo, náusea, erupción cutánea, prurito, dolor abdominal, flebitis, fiebre, alteraciones en la biometría hemática y alteración de las pruebas de función hepática	100 mg/día
Anidulafungina	Actividad fungistática VS <i>Aspergillus spp.</i>	VM: 24-26 hrs UP:99% M: Degradación química lenta No requiere ajuste renal ni hepático	Prurito, erupción cutánea, urticaria, bochornos, disnea e hipotensión	200 mg vía intravenosa en el día 1, seguido de 100 mg/día vía intravenosa

Up= Unión a proteínas VM=Vida media M: Metabolismo

Anfotericina B

Es un polieno producido por *Streptomyces nodosus*. Molécula lipofílica que es fungicida y parece actuar formando un agregado extramembranoso donde está el ergosterol en la bicapa lipídica, formando también canales iónicos; a bajas concentraciones incrementa la actividad de los canales de potasio y a concentraciones mayores forma poros en las membranas. Por sus efectos secundarios, no es el antifúngico de primera línea si no está indicado. Se emplea en los pacientes intolerantes a voriconazol o a algún otro triazol.¹²

Cuando aparece resistencia, ésta suele atribuirse a reducciones de la biosíntesis del ergosterol y a la síntesis de esterol que disminuye la actividad de la anfotericina B para interactuar con la

membrana. La resistencia primaria es común en *A. terreus*, *Scedosporium spp* y *Trichosporon spp*.

Anfotericina deoxicolato y las formulaciones lipídicas son el tratamiento inicial o de salvamento cuando el voriconazol no se puede administrar, ya sea porque esté contraindicado o el paciente no sea tolerante.¹²

Las formulaciones aerolizadas deben considerarse como profilaxis en pacientes con neutropenia prolongada.¹²

Cuadro 8. Polienos

Antifúngico	Indicaciones	Farmacología	Dosis	Efectos adversos
Deoxicolato ANFD 1959	<i>Aspergillus fumigatus, flavus, niger</i> , Género <i>Mucor</i> (<i>Absidia, Rhizomucor, Rhizopus</i>). Resistencia primaria de <i>A. terreus</i> . Hay algunas cepas resistentes de <i>Fusarium spp</i> .	Up: 95% M: hepático Penetración: Zonas inflamadas pleura, peritoneo, articulaciones, humor vítreo, acuoso 2/3 sérico ()p: Séricas 0.5 - 2mcg/ml Semivida 15 días	Infundir con suero glucosado en infusión de 1-4 horas: 1-1.5mg/kg/día	Nefrotoxicidad por vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes. Agudos: taquipnea y escalofríos. Mejor tolerada por neonatos
FORMULACIONES LIPÍDICAS				
Dispersión coloidal ANFDC	Mejor actividad contra <i>Aspergillus spp</i> . que anfotericina B convencional	Se distribuye en hígado. VM 32 hrs.	3-4mgkg cada 24h. Se han empleado dosis hasta de 6 mg/kg, Se administra por infusión intravenosa a 1 a 2 mg/kg/hora	Fiebre Escalofríos Hipotensión Náusea Hipertensión Trombocitopenia Alteraciones electrolíticas Incremento de las enzimas hepáticas
Complejo lipídico ANFCL	Aspergilosis broncopulmonar invasora, cutánea, sinusal y diseminada. Fusariosis Mucormicosis rinomaxilar y	Penetración 5-7 v >a LCR VM: 173 hrs Se distribuye en Reticuloendotelial, pulmón	5mgkgdia por infusión. Pasar en 1 a 2 horas a una velocidad de infusión de 2.5 mL/kg/hora	Menor índice de efectos relacionados a la infusión y nefrotoxicidad comparado con el de la anfotericina B convencional (deoxicolato).

	rinocerebral, cutánea, pulmonar y diseminada			
Liposomal ANFBL	<i>Aspergillus fumigatus, flavus, niger</i> , así como el género <i>Mucor</i> (<i>Absidia, Rhizomucor, Rhizopus</i>). Hay algunas cepas resistentes de <i>Fusarium spp.</i>	VM: 32 hrs Distribución: Sistema reticuloendotelial, Hígado y bazo	3-5mg/kg/día. Se administra por goteo continuo en 30 a 60 minutos	Fiebre Escalofríos Hipotensión Náusea Hipertensión Trombocitopenia Alteraciones electrolíticas, hepáticas y renales. Estas alteraciones son reversibles al suspenderlo. Pueden disminuir al reducir la velocidad de infusión o mediante la premedicación con antiH1 o corticoesteroides.

M=metabolismo VM=vida media

Indicaciones: Liposomal para mucormicosis; se prefieren los polienos durante el embarazo ya que están contraindicados los triazoles.¹²

TRATAMIENTO PARA ASPERGILOSIS

Las guías de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomiendan el uso de voriconazol como primera línea ya que se ha observado que mejora la sobrevida en comparación con anfotericina B deoxicolato (71% vs 58%). Si la terapia falla, se debe tomar en cuenta lo siguiente: 1. Error de diagnóstico; 2. Neutropenia persistente por lo que las lesiones pulmonares pueden incrementar en tamaño a pesar de una respuesta clínica. 3. Las lesiones pulmonares pueden incrementar después de la recuperación de la cuenta de neutrófilos o reconstitución inmunitaria. 4. Niveles subterapéuticos. 5. Resistencia. *A. terreus* es resistente a la anfotericina B.⁹

TRATAMIENTO PARA MUCORMICOSIS

Debridamiento quirúrgico precoz junto con antimicóticos sistémicos eficaces. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son la primera elección. Los triazoles no tienen actividad significativa, a excepción del posaconazol que se indica como terapia de continuación. En un análisis retrospectivo, una combinación de anfotericina B más equinocandina se asoció a mayor éxito

terapéutico. La duración del tratamiento depende de cada paciente y de la recuperación de la inmunosupresión. No se suele dar profilaxis para tal ya que es una patología poco frecuente ².

TRATAMIENTO PARA FUSARIOSIS

La mortalidad oscila entre un 50 a 80%. Se han descrito casos de éxito con anfotericina B de formulación lipídica o con caspofungina.

Después de ser aprobado el voriconazol en el 2002, se ha convertido en la primera línea, es preferido sobre anfotericina B por menor toxicidad. Por la baja susceptibilidad de *Fusarium* a los antifúngicos se puede llegar a requerir terapia combinada¹⁷.

TERAPIA COMBINADA

En el caso de aspergilosis en casos refractarios o de rescate se pueden usar formulaciones lipídicas de anfotericina o caspofungina, posaconazol y micafungina, con una respuesta de entre el 40-50%¹⁴

Para el tratamiento de fusariosis se ha sugerido anfotericina liposomal mientras se administra la dosis de carga de voriconazol.¹⁷

Resistencia antifúngica

Se ha reportado una resistencia en Reino Unido y en Holanda de 1.7 a 6% y en Estados Unidos de América de 4%, aproximadamente. En un estudio reciente de 18 países, se reportó que se encontró resistencia del 3.2%. Se ha observado que esta resistencia está dada por la mutación TR34/L98H y TR46/Y12F/T289A. Por ello, en ciertos casos de gravedad inicial o mala evolución se ha recomendado el uso de terapia combinada ^{13,16}.

1.6 PROFILAXIS

Se ha descrito posaconazol, voriconazol o micafungina para pacientes con neutropenia prolongada con alto riesgo de aspergilosis invasiva. La caspofungina también puede ser efectiva. Sin embargo, existe la controversia por la posibilidad de incremento en las resistencias o aumento en la incidencia de mucormicosis o fusariosis. El itraconazol está limitado por su absorción y tolerabilidad.¹⁴.

Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea con enfermedad de injerto contra huésped son de alto riesgo para aspergilosis invasiva; se ha utilizado voriconazol pero en los ensayos clínicos no se ha observado una mejoría en la supervivencia. Aún así, se sigue recomendado el uso de profilaxis antifúngica en pacientes con inmunosupresión asociada a enfermedad injerto contra huésped cuando utilicen prednisona >1mg/kg/día o >2 semanas con el uso de otros agentes contra enfermedad injerto contra huésped, como inhibidores del factor de necrosis tumoral o agentes depletantes de linfocitos¹⁴.

En pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (no pulmón), la profilaxis se debe basar en la epidemiología institucional ¹⁴.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de las infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos radica en que confieren una alta mortalidad. Se deben considerar en los pacientes con inmunocompromiso y gravemente enfermos. En los últimos años se ha ido modificando la epidemiología de estas infecciones, dada la mayor supervivencia en enfermedades hematooncológicas, 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 existe poca 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, en los que la principal causa de muerte es la infecciosa. La carga de pacientes que tienen susceptibilidad a estas infecciones es importante.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) por hongos filamentosos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría del 1º de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2017?

¿Cuáles son las características clínicas de IFI por hongos filamentosos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría del 1º de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2017?

¿Cuál es la frecuencia de curación de los pacientes a los que se diagnosticó y trató por infección fúngica invasiva?

4. JUSTIFICACIÓN

Conocer la epidemiología institucional, presentación clínica y respuesta farmacológica de las IFI por hongos filamentosos repercute directamente en toma de decisiones más rápidas y certeras con lo cual se ofrece la posibilidad de curación a los pacientes afectados y se optimiza el uso de antifúngicos.

Estos datos podrían ser tomados como referencia para otros hospitales en México y el mundo.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica de los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre de 2017* del Instituto Nacional de Pediatría.

* La elección de este periodo de tiempo es debido a la disponibilidad de los expedientes en el archivo clínico.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Estimar la frecuencia de pacientes con IFI por hongos filamentosos
- Describir la distribución por género y edad de la población de estudio
- Describir la presentación clínica de las IFI por hongos filamentosos (aspergilosis, mucormicosis, fusariosis) en la población de estudio
- Describir el tratamiento indicado (fármaco y días de tratamiento)
- Desenlace de acuerdo con el tipo de micosis invasiva y tratamiento recibido

6. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Transversal

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

7. MÉTODOS

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

Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio (descritas detalladamente en el cuadro) de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI por hongos filamentosos de acuerdo a los criterios de EORTC/MSG.

Se capturó la información en una base de datos de Excel y se realizó análisis estadístico en SPSS 21.0.

7.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes diagnosticados con IFI por hongos filamentosos de acuerdo a EORTC/MSG en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2017.

7.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de pacientes de cualquier sexo, con diagnóstico clínico de IFI por hongos filamentosos, con aislamiento microbiológico o hallazgo histopatológico en el área de patología quirúrgica (probada), o estudio serológico con estudios de imagen compatible (probable), en el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2017.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de IFI por hongos filamentosos sin documentación microbiológica, histopatológica, serológica ni con imagen compatible.
- Pacientes con aislamiento microbiológico de algún hongo filamentosos (especies de *Aspergillus*, *Fusarium* o *Mucor*) en cultivo sin clínica (contaminación).
- Expedientes de pacientes que no cuenten con la información completa.

7.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Cuadro 9. Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Presentación de casos por año	Es el número total de casos reportados con IFI por hongos filamentosos cada año en el periodo de 2011 a 2017	Cuantitativa continua	Número de casos
Sexo	Agrupación de los seres vivos, según genitales externos del paciente	Cualitativa Nominal	Femenino, masculino
Edad	Referencia de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el diagnóstico de IFI por hongo filamentosos	Cuantitativa continua	Años Meses en menores de un año Días en menores de un mes
Diagnóstico de base que causa la inmunosupresión	Una o más enfermedades que ocurren en la misma persona y que le predisponen a presentar IFI por hongo filamentosos	Cualitativa nominal	De acuerdo a CIE -10
Días de inmunosupresión en no neutropénicos	Referencia de tiempo transcurrido desde el momento de diagnóstico que causa la inmunosupresión hasta el inicio del cuadro clínico de IFI por hongo filamentosos	Cuantitativa continua	Número en días

Días de neutropenia en pacientes con enfermedad hematooncológica	Referencia de tiempo transcurrido desde el momento de inicio de neutropenia < 1500 hasta el inicio del cuadro clínico de IFI por hongo filamentoso	Cuantitativa continua	Número en días
Síntomas	Conjunto de alteraciones percibidas por el paciente y que sugieren IFI por hongo filamentoso	Cualitativa nominal	Síntomas rinosinuales Síntomas respiratorios inferiores Síntomas neurológicos Síntomas cutáneos Síntomas sistémicos
Hallazgos a la exploración física	Conjunto de manifestaciones clínicas encontradas en el paciente con IFI por hongo filamentoso por aparatos y sistemas	Cualitativa nominal	Fiebre Signos rinosinuales Signos respiratorios inferiores Signos neurológicos Signos cutáneos
Infección fúngica invasiva diagnosticada	Identificación de cada IFI por hongo filamentoso en relación al sitio afectado	Cualitativa nominal	Aspergilosis rinosinusal Aspergilosis pulmonar Aspergilosis cerebral Aspergilosis cutánea Aspergilosis diseminada Mucormicosis rinosinusal Fusariosis rinosinusal Fusariosis cutánea Fusariosis diseminada
Hallazgos radiológicos	Datos por imagen sugerentes de IFI por hongo filamentoso, ya sea por radiografía, tomografía computada o resonancia magnética	Cualitativa nominal	Normal Nódulos pulmonares Cavitación Bronquiectasias Consolidación Lesiones hipodensas cerebrales Bulas Absceso pulmonar Osteólisis de la órbita Distensión de asas Afectación de tejidos blandos Otomastoiditis

			Ocupación de senos paranasales
Diagnóstico serológico	Resultado de antígeno específico de <i>Aspergillus sp</i> , sugerente de IFI por este agente (único disponible en nuestro medio)	Cualitativa nominal	Galactomanano
Aislamiento microbiológico	Diagnóstico de certeza de cierta IFI por hongo filamentoso de acuerdo a crecimiento en cultivo	Cualitativa nominal	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Fusarium spp</i> <i>Rhizopus spp</i>
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico de certeza de cierta IFI por hongo filamentoso de acuerdo a los hallazgos microscópicos en biopsia	Cualitativa nominal	Aspergilosis rinosinusal Aspergilosis pulmonar Aspergilosis cerebral Aspergilosis cutánea Aspergilosis diseminada Mucormicosis rinosinusal Fusariosis rinosinusal Fusariosis cutánea Fusariosis urinaria Fusariosis diseminada
Terapia antifúngica	Tratamiento indicado en el paciente con IFI por hongo filamentoso (azol, polieno o equinocandina, o una combinación de éstas) de acuerdo al diagnóstico clínico o confirmatorio y a la gravedad	Cualitativa nominal	Voriconazol Posaconazol Anfotericina B convencional Anfotericina B complejo lipídico Caspofungina Voriconazol + anfotericina B convencional Voriconazol + anfotericina B complejo lipídico Posaconazol + anfotericina B convencional Posaconazol + anfotericina B complejo lipídico Voriconazol + caspofungina Voriconazol + caspofungina +

			anfotericina B convencional Voriconazol + caspofungina + anfotericina B complejo lipídico
Días de tratamiento	Duración total de terapia antifúngica	Cuantitativa continua	días
Desenlace del paciente	Evolución del paciente con IFI	Cualitativa nominal	Curación Defunción

7.4 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Esta investigación se realizó en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México.

7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Se realizó análisis estadístico descriptivo, con el paquete comercial SPSS 21.0 con la base de datos creada en Excel con la información previamente descrita.

Las variables de los objetivos particulares — descripción de número de casos por año, de las características demográficas, tipo de inmunosupresión y su relación con la IFI por hongo filamentosos presentada, forma de presentación clínica, tratamiento y desenlace—, se reportaron en frecuencias absoluta y relativa.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación cumple con los lineamientos nacionales e internacionales en materia de Investigación en sujetos humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18va Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en octubre de 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989, la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000.

Se observaron también de manera cuidadosa las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34, donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

Se utilizaron los expedientes clínicos respetando la confidencialidad de los datos, no se obtuvo información adicional de los pacientes, sino sólo con fines de esta investigación.

De acuerdo con lo antes mencionado, el proyecto de investigación fue presentado para su aprobación y registro en el grupo académico.

8. 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, 9 (30%) con fusariosis y 4 (12%) con mucormicosis (Gráfica 1).

En los años donde se reportaron más casos fue en 2014 con 7 casos. (Cuadro 10)

Distribución por sexo y edad de la población de estudio

Se presentó una ligera mayor frecuencia en la población masculina con 17 casos (55%).

El rango de edad fue desde los 16 días de vida hasta los 16 años, el grupo de edad más frecuente fue el de los 3 años, donde se presentaron 5 casos (Gráfica 3).

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, seguido de enfermedad granulomatosa crónica de la infancia en cuatro casos y anemia aplásica en tres casos, leucemia aguda mieloide en dos casos y seguido de un caso por cada uno de los siguientes: Síndrome de Hiper IgE, agammaglobulinemia, Wiskott Aldrich,

osteosarcoma osteoblástico, trombocitopenia amegacariocítica, prematuridad, 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 a dos grupos, el de enfermedades hemato-oncológicas (EHO) y otro de inmunodeficiencias primarias (IDPs) (Cuadro 11).

Dentro del grupo de los pacientes hematooncológicos, 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 (Cuadro 12).

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

En el análisis de acuerdo a cada especie por hongo filamentosos:

En **aspergilosis**, la presentación más frecuente fue la pulmonar con once casos (61%), seguido de cerebral en tres de ellos (17%), cutánea en dos (11%), rinosinusal y otomastoidea, con un caso cada una (11%). (Cuadro 13)

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. (Imagen 1)

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, seguido 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).

En el caso de **fusariosis**, se identificaron nueve casos como *Fusarium* spp., donde dos (22%) presentaron alteraciones en piel, descritos como ectima gangrenoso y otro con fascitis necrotizante con afección rinosinusal, dos pacientes (22%) 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 solo con fiebre sin foco. (Cuadro 14). En cuanto al cuadro clínico, 78% tuvo fiebre y el resto se refirió eutérmico en el expediente.

De los nueve pacientes, solo a dos se le realizó estudio imagenológico, En uno con afección pulmonar, el reporte de la resonancia magnética se refirió como panal de abejas, (Imagen 2) y el otro solo se observó afección de tejidos blandos (ocular).

Los aislamientos se hicieron en orina en cuatro (44%) pacientes, piel y sangre en dos (22%), solo sangre 2 (22%) y uno (11%) de 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 otra 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 el 75% se reportó como rinoorbitario y un caso (25%) como enterocolitis necrosante. (Cuadro 15).

En cuanto al tratamiento, un paciente no recibió puesto que fue diagnosticado post mortem un día después de la cirugía donde se obtuvo la pieza patológica, que fue una resección de porción intestinal.

Dos pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B complejo lipídico, otro con paciente recibió voriconazol con anfotericina B como tratamiento empírico. De ellos, el 50% falleció.

Resultados adicionales

Debido a que están descritas las diferencias de presentación clínica entre los grupos de pacientes hematooncológicos y de inmunodeficiencias primarias, se analizan los datos de acuerdo a dos grupos:

- Hemato-oncológicos fueron 21 pacientes, que ocuparon el 67% del total. El 90% no recibió profilaxis. El rango de días de neutropenia fue de 0 a 730 días, con un promedio de 87 días.
- Inmunodeficientes primarios fueron 10 pacientes, que ocuparon el 33% restante. Un 80% no recibió profilaxis. Se documentó la edad de presentación de la IFI por hongo filamentoso y a la misma edad del paciente se le consideró como el tiempo de inmunosupresión, por tratarse de inmunodeficiencia primaria. La edad fue desde los 16 días (prematurez) hasta los 14 años, con un promedio de 4.2 años.

La principal IFI por hongos filamentosos en los pacientes hematooncológicos vs aquellos con inmunodeficiencias primarias, fue aspergilosis en primer lugar en ambos grupos con 47.6% vs 80%, fusariosis 38% vs 10% y mucormicosis 14% vs 10% respectivamente. (Cuadros 16 y 17).

En cuanto a la presentación clínica en los pacientes hematooncológicos, 76% cursó con fiebre, 19% con eutermia y 5% con hipotermia. Esto fue similar al grupo de IDP, donde la mayoría tuvo fiebre (60%), mientras que un 30% se mantuvo eutérmico el resto presentó hipotermia. En cuanto a datos de inestabilidad hemodinámica, el 33% de los pacientes hematooncológicos y el 40% de pacientes con IDP la presentaron.

Para los hematooncológicos, la presentación clínica más frecuente fue cutánea (como ectima gangrenoso) en 24%, seguido de fiebre sin foco 19%, sistema nervioso central en 14%, alteraciones respiratoria 14% (con alteraciones rinosinusales), sepsis sin foco con el mismo porcentaje, y las menos frecuentes fueron gastrointestinal 5% y celulitis periorbitaria 5%. Mientras tanto, para los portadores de IDP, la presentación clínica más frecuente fue la respiratoria en 40%, fiebre sin foco 30% el resto 10% cutánea, 10% sistema nervioso central, 10% gastrointestinal (Cuadros 18 y 19).

En los pacientes hematooncológicos, las alteraciones radiológicas fueron patrones muy diversos, no se observaron bronquiectasias ni consolidación. En cambio, en las IDP si hubo un ligero predominio de bronquiectasias y consolidación, con un 20% para cada una. (Imagen 3).

En cuanto a la medición sérica de galactomanano, el rango fue de 0.2 a 5.95, en promedio 2.7 Unidades Elisa (EI). En las IDP, específicamente en enfermedad granulomatosa crónica, no se comentó dado que no se recomienda el uso de estos marcadores serológicos.

En cuanto a terapia antifúngica, el 32% recibió monoterapia con voriconazol, otro tanto igual la combinación de voriconazol con anfotericina B, 16% anfotericina convencional, 10% voriconazol con caspofungina, un paciente (3%) posaconazol con anfotericina, el otro 3%, posaconazol y otro 3% ninguna. Para el grupo de IDP, el 50% recibió monoterapia con voriconazol y el 50% tuvo desenlace fatal, y para las EHO el 32% recibió monoterapia con voriconazol y el 38% tuvo desenlace fatal.

De los pacientes que sobrevivieron, el 80% recibió monoterapia, 60% con voriconazol y 20% con anfotericina B, con una duración promedio de tratamiento de 116 días (14-540 días), contra los pacientes que tuvieron desenlace fatal, donde la mayoría (68%) recibió terapia combinada con dos antifúngicos, con una duración promedio de tratamiento más corto, de 48 días (0-182). (Cuadro 20)

DISCUSIÓN

Después de describir los resultados y al hacer un análisis dentro del Instituto Nacional de Pediatría, observamos que el número de casos con IFI por hongos filamentosos es comparable a lo que se ha encontrado previamente, como en la tesis de Ortiz-Moreno en 2012 acerca de las infecciones de los pacientes receptores de trasplantes de células hematopoyéticas durante 10 años, donde sólo se identificó un caso de aspergilosis.¹⁸ En nuestro estudio de 6 años, también se identificó únicamente un caso en paciente post TAMO en su día +444. Sin embargo, en otra tesis realizada en el INP en 2017 de un estudio retrospectivo de 4 años, se identificaron todos los casos de aspergilosis y se incluyeron a 128 pacientes, pero sólo 25 casos se identificaron como aspergilosis invasiva probada y la mayoría (52 casos) se clasificaron como probables, el resto fueron aspergilosis posibles, aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergilosis saprofítica.¹⁹ Si bien es cierto que en nuestro estudio se incluyeron menos pacientes, puede ser debido a que sólo se incluyeron los casos probados (información obtenida de cultivos de micología y servicio de patología) y sólo dos casos probables, siendo este número tan bajo probablemente por un subregistro en el archivo clínico.

En cuanto a lo que se ha descrito a nivel mundial acerca de la prevalencia de infecciones fúngicas, aspergilosis invasiva en leucemia tiene una prevalencia del 2.6 al 13.4%, mientras que en TAMO va del 1.6 a 2.3%. En términos generales, la prevalencia para las infecciones fúngicas

donde se incluyen tanto levaduras como hongos filamentosos, en leucemia va del 4.6 al 18.7%, y para TAMO del 3.4 al 11.3%, mientras que para mucormicosis es de 1.2 por millón. A través de reportes nacionales y mundiales, se estimó que la carga de infecciones fúngicas en la población mexicana en 2010, que incluyó tanto a población pediátrica como adulta, fue para aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia de 0.45/100,000 habitantes, para mucormicosis de 0.12/100,000, para IFIs en TAMO alogénico de 0.013/100,000, y para aspergilosis invasiva en TAMO alogénico de 0.0036.²⁰ 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 presentación más frecuente y de la cual aproximadamente el 50% tiene síntomas específicos de infección respiratoria (tos, disnea y dolor pleurítico); una gran parte presenta solamente síntomas inespecíficos. Después de la presentación pulmonar, la siguiente presentación es la cerebral (6-15%), lo cual es congruente también con nuestro estudio donde 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%, donde 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 presenta 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%.²¹

De los cuatro pacientes con mucormicosis, tres tenían patología hemato-oncológica y uno fue el prematuro de 34 semanas de gestación. Las formas más frecuentes de presentación de mucormicosis suelen ser la sino-orbital, seguido de la pulmonar. Tal como se presentó en este grupo donde fue la presentación más frecuente fue sinusal en 50% y no se identificó ninguno con afectación pulmonar, sin embargo, esto podría ser debido a que no se haya diagnosticado

correctamente algún caso de IFI pulmonar por especies que causan mucormicosis y que haya presentado desenlace fatal por haber recibido tratamiento subóptimo. Llama la atención el paciente prematuro de 34 semanas de gestación que presentó cuadro de enterocolitis necrosante al cual se le realizó resección intestinal y se identificó mucormicosis. Es una forma de presentación muy rara. En este periodo la principal micosis es *Candida*, seguida de *Aspergillus spp.* Sin embargo, en el tracto gastrointestinal, cuando se afecta por algún tipo de micosis hasta en un 54% es mucormicosis, a diferencia de otros grupos de la edad pediátrica.²²

En el caso de las IDP, el ejemplo clásico está dado por la enfermedad granulomatosa crónica, cuyos pacientes tienen predisposición de presentar aspergilosis pulmonar invasiva por un defecto de fagocitosis. En este estudio fue el grupo más afectado con un 40%, donde el curso suele ser indolente. La fiebre se presenta sólo en un 60%, como se encontró en este reporte. Después de la afectación pulmonar está descrita la ósea, sin identificar en este análisis algún caso.

En el caso del diagnóstico de 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 hemato-oncológicos en 2 (20%) fue probable con apoyo diagnóstico del galactomanano y la presentación clínica, en el resto si se logró la visualización directa.

Llama la atención que *Fusarium spp* se aisló en 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, existen sólo escasos reportes de fusariosis urinaria.²³

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 hematooncológicas, dada la neutropenia con la que cursan, son predominantemente angioinvasivas y las imágenes típicas consisten en nódulos que se encuentran rodeados de un halo, a lo que se conoce como “signo del halo” (evidente en nuestro grupo de pacientes hemato-oncológicos, 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 2 a 3 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.²⁴ (Imagen 4 y 5)

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 hematooncológicas (van desde un 5.5% en el caso de tumores sólidos hasta un 57% en el caso de leucemias o receptores de trasplante) y en las IDP (20%).²⁴ En esta serie, se encontraron nódulos en un 33% del grupo hematooncológico y en un 14% del grupo de IDP.

En tanto las cavidades pueden estar presentes hasta en el 20% de los pacientes tanto hematooncológicos como de IDP, aquí sólo se presentaron en un paciente de cada grupo.

En aspergilosis cerebral, la presentación clínica e imagenológica puede ser tan variable como cerebritis, absceso, meningitis y ventriculitis.²⁴ En este estudio se encontraron tres casos de los 18 con lesiones hipodensas a nivel de sistema nervioso central, y en una se observó absceso cerebral que protruyó a través del cráneo en la zona de drenaje quirúrgico.

En cuanto al tratamiento, un 60% de pacientes que sobrevivieron recibió monoterapia con voriconazol y 20% con anfotericina B, en comparación con los pacientes que fallecieron, en quienes la mayoría (62%) recibió terapia combinada de voriconazol más polienucleotina 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).²⁵

En un estudio realizado por Zaotus *et al*, se reportó una mortalidad por aspergilosis invasiva del 18%, mientras que otro estudio realizado por Borges refirió una mortalidad por *A. fumigatus* de 52% y por *A. flavus* de 11%.²⁶ Pana *et al* describió una mortalidad del 33% por hongos

filamentosos no aspergilaes. En nuestro estudio, se presentaron 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 vs 50% que se reporta en la literatura, posiblemente porque se trataron aquellas formas “urinarias” que posiblemente correspondían a muestras contaminadas).²⁶

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 datos 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 cuanto al tratamiento de las IFI por hongos filamentosos, se debería considerar siempre el inicio con monoterapia ya que aparentemente no se observó algún beneficio con la terapia combinada, pero si está descrito se incrementan efectos adversos y costos.

La mortalidad en nuestro medio es mayor a la reportada, lo que sugiere, más que un tratamiento inadecuado, el 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 antibioticoterapia adecuada con alguna patología hematooncológica o IDP (principalmente los encontrados en el estudio), ya que muchos de ellos pueden presentar síntomas inespecíficos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2014
2. Benett JE. Introduccion a las micosis. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va edición EUA, Elsevier. Pp 3217-3221
3. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoftramicosis. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va edición EUA, Elsevier. Pp 3254- 3266
4. Castón-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008 32 (2):S103-9.
5. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012 Mar;6(1):23-34. Epub 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22363832; PubMed Central PMCID: PMC3277824
6. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-1100.
7. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-1111.
8. Bianchi ME, DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007;81(1):1.
9. Segal Brahm H. Aspergillosis. Review article. *NJEM* 2009; 360:1870-84
10. De Pauw, B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Bennett JE. 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>
11. Arvanitis M, Anagnostou, T, Fuchs BB, Caliendo AM, & Mylonakis, E. Molecular and Nonmolecular Diagnostic Methods for Invasive Fungal Infections. *Clinical Microbiology Reviews.* 2014; 27(3), 490–526 <http://doi.org/10.1128/CMR.00091-13>

12. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):51-83. DOI.1016/j.idc.2015.10.012. Epub 2015 Dec 29. Review. PubMed PMID: 26739608.
13. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin North Am.* 2016. Mar;30(1):125-42. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.015. Review. PubMed PMID: 26897064.
14. Patterson TF, Thompson, GR, Denning, DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2016;63(4), e1–e60. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
15. Fortún J, Meije Y, Moreno G y Moreno G. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2012;30(4):201-208
16. Hatziaorou E, Walsh Tj., Tsanakas JN, Roilides E. Aspergillus and the paediatric lung. Mini Symposium: Fungi and The paediatric Lung. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2009;10 178-185.
17. Abdullah MS, Al-Hatmi, Bonifaz A, Stephane R, G. Sybren de Hoog, Paul. E. Verweij, Jacques F. Meis, Current antifungal treatment of fusariosis, *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2017. Disponible en <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017>.
18. Ortiz Moreno J. Infecciones bacterianas y micóticas en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Experiencia de 10 años en el INP. Universidad Nacional Autónoma de México 2012.
19. Ramírez López M. Frecuencia de aspergilosis en un hospital pediátrico de tercer nivel en la ciudad de México durante el periodo del 2012 al 2015. Universidad Nacional Autónoma de México 2017.
20. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses.* 2015 Oct;58 Suppl 5:34-44.
21. Pemán J, Salavert M. [Invasive fungal disease due to *Scedosporium*, *Fusarium* and mucorales]. *Rev Iberoam Micol.* 2014 Oct-Dec;31(4):242-8.
22. King, 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

23. 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 Feb;181(1-2):131-5.
24. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(suppl_1):S22-S31.
25. 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 Nov;57(11):687-98. Epub 2014
26. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive (Fungal) Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(suppl_1):S3-S11
27. Odabasi Z, Mattiuzzi G, et. Al Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):199
28. Challa S, Pamidi U, Uppin SG, Uppin MS, Vemu L. Diagnostic accuracy of morphologic identification of filamentous fungi in paraffin embedded tissue sections: Correlation of histological and culture diagnosis . *Indian J Pathol Microbiol* 2014;57:583-7

Formato de recolección de datos

Recolector Iniciales	
Paciente Número de expediente	
Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Edad (años y meses)	
Diagnóstico de base que produce la inmunosupresión	<input type="checkbox"/> LAL <input type="checkbox"/> LAM <input type="checkbox"/> Inmunodeficiencia primaria <input type="checkbox"/> Enfermedad Granulomatosa Crónica <input type="checkbox"/> Inmunodeficiencia combinada severa <input type="checkbox"/> Síndrome de Hiper Ig E <input type="checkbox"/> Otra _____ <input type="checkbox"/> Uso de inmunosupresores Mencionar cual. _____ <input type="checkbox"/> Uso de esteroides Mas de 0.3mgkgdia equivalente a prednisona por mas de 3 semanas
Días de inmunosupresión	
Síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas rinosinuales <input type="checkbox"/> Síntomas respiratorios inferiores <input type="checkbox"/> Síntomas neurológicos <input type="checkbox"/> Síntomas cutáneos <input type="checkbox"/> Síntomas sistemicos
Hallazgos a la exploración física	<input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Pérdida de peso <input type="checkbox"/> Signos rinosinuales <input type="checkbox"/> Signos respiratorios inferiores <input type="checkbox"/> Signos neurológicos <input type="checkbox"/> Signos cutáneos
Enfermedad fúngica invasiva diagnosticada	<input type="checkbox"/> Aspergilosis rinosinusal <input type="checkbox"/> Aspergilosis pulmonar <input type="checkbox"/> Aspergilosis cerebral <input type="checkbox"/> Aspergilosis cutánea <input type="checkbox"/> Aspergilosis diseminada <input type="checkbox"/> Mucormicosis rinosinusal

	<input type="checkbox"/> Fusariosis rinosinusal <input type="checkbox"/> Fusariosis cutánea <input type="checkbox"/> Fusariosis diseminada
Hallazgos radiológicos	<input type="checkbox"/> -Lesiones circunscritas con signo del halo <input type="checkbox"/> -Lesiones circunscritas sin signo del halo <input type="checkbox"/> -Cavidad <input type="checkbox"/> -Infiltrado algodonoso <input type="checkbox"/> Consolidaciones sin forma de cuña <input type="checkbox"/> consolidaciones en forma de cuña
Localización del hallazgo radiológico	Hemitórax derecho <input type="checkbox"/> --tercio superior <input type="checkbox"/> --tercio medio <input type="checkbox"/> --tercio inferior Hemitorax izquierdo <input type="checkbox"/> --tercio superior <input type="checkbox"/> --tercio medio <input type="checkbox"/> --tercio inferior <input type="checkbox"/> Diseminado
Diagnóstico serológico	<input type="checkbox"/> Galactomanano <input type="checkbox"/> β -D-glucano <input type="checkbox"/> PCR
Lugar anatómico de la toma de la muestra	<input type="checkbox"/> Senos paranasales <input type="checkbox"/> Pulmón (LBA) <input type="checkbox"/> Cerebro (LCR) <input type="checkbox"/> Piel
Aislamiento microbiológico	<input type="checkbox"/> Aspergillus fumigatus <input type="checkbox"/> Aspergillus flavus <input type="checkbox"/> Aspergillus niger <input type="checkbox"/> Aspergillus terreus <input type="checkbox"/> Aspergillus nidulans <input type="checkbox"/> Fusarium sp <input type="checkbox"/> Rhizopus sp
Diagnóstico histopatológico	<input type="checkbox"/> Aspergilosis rinosinusal <input type="checkbox"/> Aspergilosis pulmonar <input type="checkbox"/> Aspergilosis cerebral <input type="checkbox"/> Aspergilosis cutánea <input type="checkbox"/> Aspergilosis diseminada <input type="checkbox"/> Mucormicosis rinosinusal <input type="checkbox"/> Fusariosis rinosinusal <input type="checkbox"/> Fusariosis cutánea

	<input type="checkbox"/> Fusariosis urinaria <input type="checkbox"/> Fusariosis diseminada
Terapia antifúngica	<input type="checkbox"/> Voriconazol <input type="checkbox"/> Posaconazol <input type="checkbox"/> Anfotericina B convencional <input type="checkbox"/> Anfotericina B complejo lipídico <input type="checkbox"/> Caspofungina <input type="checkbox"/> Voriconazol + anfotericina B convencional <input type="checkbox"/> Voriconazol + anfotericina B complejo lipídico <input type="checkbox"/> Posaconazol + anfotericina B convencional <input type="checkbox"/> Posaconazol + anfotericina B complejo lipídico <input type="checkbox"/> Voriconazol + caspofungina <input type="checkbox"/> Voriconazol + caspofungina + anfotericina B convencional <input type="checkbox"/> Voriconazol + caspofungina + anfotericina B complejo lipídico
Días de tratamiento	
Desenlace del paciente	<input type="checkbox"/> Curación <input type="checkbox"/> Continúa en tratamiento <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Muerte asociada <input type="checkbox"/> Muerte no asociada

ANEXOS

Cuadros

Cuadro 10. Frecuencia de presentación de acuerdo con el año en curso.

AÑO DE DIAGNÓSTICO

	Frecuencia
2011	2
2012	4
2013	5
2014	7
2015	4
2016	4
2017	5
Total	31

Cuadro 11. Diagnósticos que causan la inmunosupresión

DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad Granulomatosa Crónica	4	40.0
Hiper IgE	1	10.0
Agamaglobulinemia	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 HEMATO-ONCOLÓGICAS

	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 Hodking	1	4.8
POST TAMO +444	1	4.8
Total	21	100.0

Cuadro 12. Tipo de inmunosupresión recibida en pacientes hematooncológicos

TIPO DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA

	Frecuencia	Porcentaje
Inducción	7	33.3
GALT	4	19.0
Falla a la inducción	2	9.5
Acondicionamiento	2	9.5
Ninguna	2	9.5
Recaída osteosarcoma	1	4.8
Consolidación	1	4.8
Remisión Completa Continua	1	4.8
Neoadyuvancia	1	4.8
Total	21	100.0

Cuadro 13. 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

Cuadro 14. Presentación clínica en fusariosis

PRESENTACIÓN CLÍNICA

	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones cutáneas	2	22.2
Fascitis necrotizante	1	11.1
Fiebre sin foco	1	11.1
Deterioro neurológico	1	11.1
Alteraciones gastrointestinales	1	11.1
Sintomas respiratorios	1	11.1
Bacteriemia	2	22.2

Cuadro 15. Presentación clínica en mucormicosis

PRESENTACIÓN CLÍNICA

	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones rinosinusales	2	50.0
Celulitis Periorbitaria	1	25.0
Alteraciones gastrointestinales	1	25.0
Total	4	100.0

Cuadro 16. Tipo de IFI en pacientes con Enfermedades hematooncológicas

IFI en pacientes con EHO

	Frecuencia	Porcentaje
Aspergillus	10	47.6
Fusarium	8	38.1
Mucormicosis	3	14.3
Total	21	100.0

Cuadro 17. Tipo de IFI en pacientes con inmunodeficiencia primaria

IFI en pacientes con IDP

	Frecuencia	Porcentaje
Aspergillus	8	80.0
Fusarium	1	10.0
Mucormicosis	1	10.0
Total	10	100.0

Cuadros 18 y 19. Presentación clínica de acuerdo a grupo de enfermedad

Presentación clínica IDPs

	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre sin foco	3	30.0
Síntomas cuáneas	1	10.0
Síntomas neurológico	1	10.0
Síntomas gastrointestinales	1	10.0
Síntomas respiratorios	4	40.0
Total	9	90.0
Total	10	100.0

Presentación clínica EHO

	Frecuencia	Porcentaje
Síntomas cuáneas	5	23.8
Fiebre sin foco	4	19.0
Síntomas neurológico	3	14.3
Síntomas respiratorios inferiores	3	14.3
Síntomas rinosinuales	2	9.5
Sepsis sin foco	2	9.5
Celulitis Periorbitaria	1	4.8
Alteraciones gastrointestinales	1	4.8
Total	21	100.0

Cuadro 20. Comparación de terapéutica usada en pacientes curación y defunción

TERAPIA ANTIFÚNGICA QUE RECIBIERON LOS PACIENTES CON DEFUNCIÓN

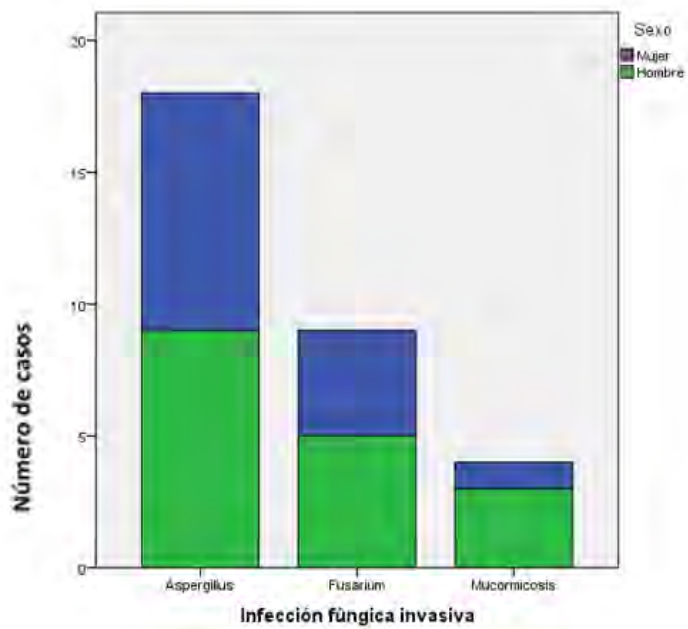
	Frecuencia	Porcentaje
Voriconazol+ABC	5	31.3
Voriconazol+ABCL	3	18.8
Voriconazol+Caspofungina	2	12.5
Voriconazol	1	6.3
ABD	1	6.3
ABCL	1	6.3
Posaconazol	1	6.3
Posaconazol+ABD	1	6.3
Ninguna	1	6.3
Total	16	100.0

TERAPIA ANTIFÚNGICA QUE RECIBIERON LOS PACIENTES CON CURACIÓN

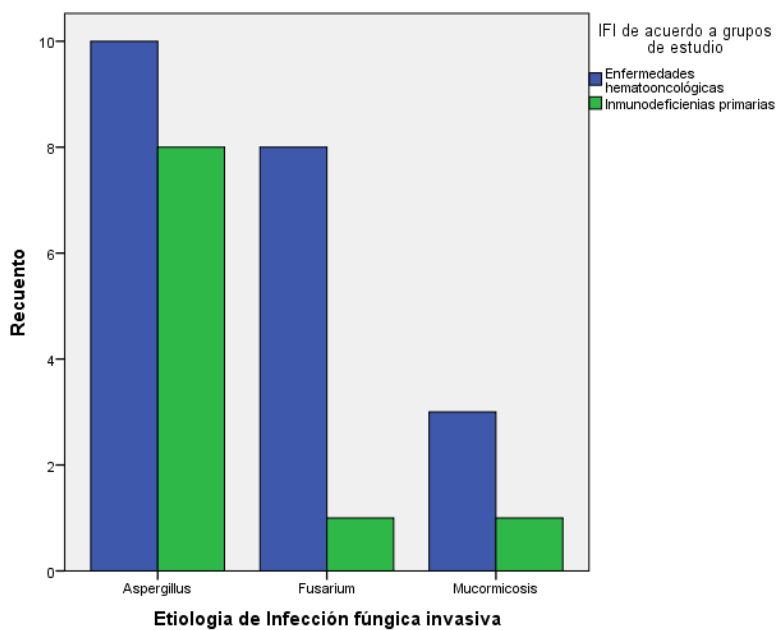
	Frecuencia	Porcentaje
Voriconazol	9	60.0
ABD	3	20.0
Voriconazol+Caspofungina	1	6.7
Voriconazol+ABC	1	6.7
Voriconazol+ABCL	1	6.7
Total	15	100.0

Gráficas

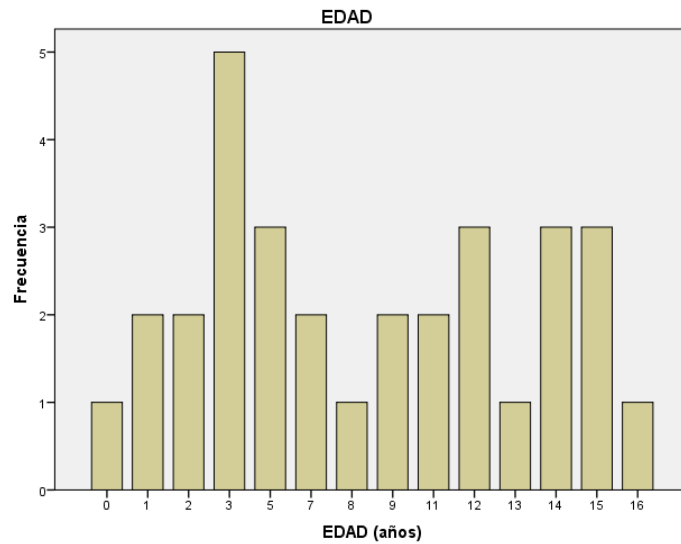
Gráfica 1. Tipo de Infección Fúngica invasiva y frecuencia de acuerdo con sexo



Cuadro 2. IFI de acuerdo con grupo de pacientes



Gráfica 3. Edades de diagnóstico la IFI



Imágenes

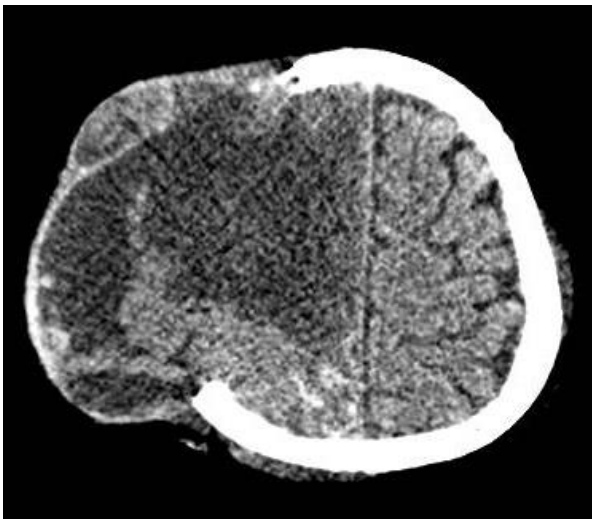


Imagen 1. Absceso cerebral por *Aspergillus spp.*

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 la misma que realza con el contraste (absceso cerebral).

Se observa aparente realce de las leptomeninges en los surcos en lóbulo parietal derecho (meningitis).

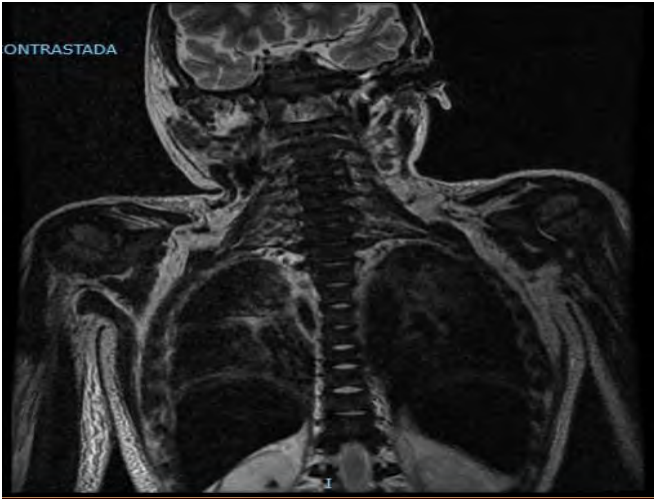
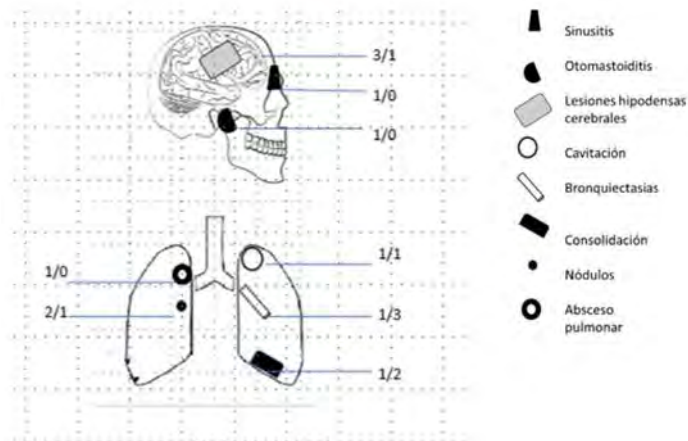


Imagen 2: Fusariosis diseminada.

RM de columna dorsal, potenciada en T2, sin contraste, corte coronal. Masculino de 7 a. LAL con recaída SNC, testículo. En piel ectima gangrenoso. Zonas de mayor intensidad a nivel de lóbulos superiores (podrían corresponder a zonas de consolidación) Imagen en panel de abejas.

Imagen 3. Alteraciones imagenológicas

ALTERACIONES RADIOGRÁFICAS DE ACUERDO CON EL TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN (EHO/IDP)



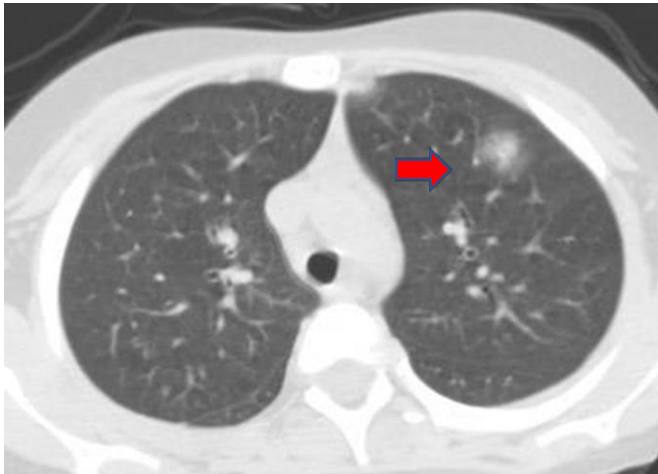


Imagen 4: Aspergilosis pulmonar angioinvasiva. TC de tórax sin contraste, ventana para pulmón, corte axial

Masculino de 5 años. Leucemia linfoblástica aguda.

Imagen nodular con componente sólido y en vidrio despulido (signo de halo) Flecha roja

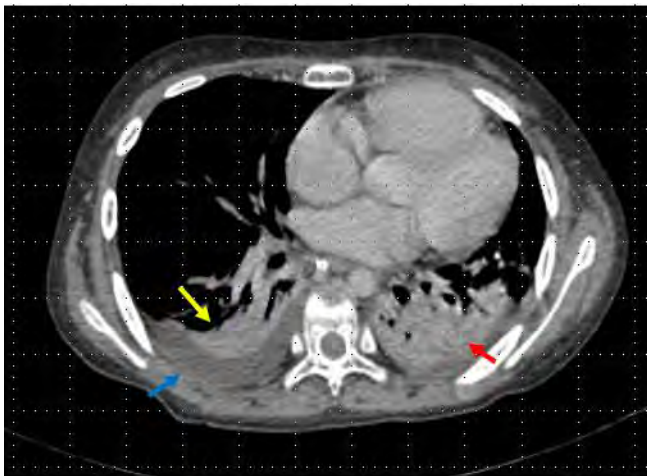


Imagen 5: Aspergilosis pulmonar invasiva no angioinvasiva

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)