



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

PEDIATRÍA

**FRECUENCIA Y DESENLACE DE INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIAS AGUDAS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADA POR:

DRA. MAYRA IVVETH RAMOS GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ.

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.

**FRECUENCIA Y DESENLACE DE INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON LEUCEMIA AGUDA.**

AUTOR: MAYRA IVVETH RAMOS GONZÁLEZ

Vo. Bo

DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ



**PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

Vo.Bo

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ





**SECRETARIA DE SALUD
SEDESA**

**CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**

**FRECUENCIA Y DESENLACE DE INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA.**

Vo.Bo

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ



DIRECTOR DE TESIS

**“Los sueños parecen
Al principio imposibles,
Luego improbables
Y luego cuando nos comprometemos
Se vuelven inevitables”.**

Gandhi.

DEDICATORIA

A mis padres Fernando y Elsa, por darme la vida, creer en mí y ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por su apoyo incondicional y sobre todo por ser un ejemplo excelente de vida a seguir.

A mis hermanos Elsy e Iván, quienes me acompañaron y me animaron a su realización.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A la Dra. Elva Jiménez por su tiempo, paciencia y guiarme en este proyecto tan importante para mi formación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS.	10
RESULTADOS	18
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31

RESUMEN

Introducción: El cáncer más común en la edad pediátrica son las leucemias agudas hasta en un 30% en menores de 15 años de edad. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones, que son causas importantes de morbilidad y mortalidad. La prevención, reconocimiento y tratamiento de las complicaciones infecciosas de forma temprana es especialmente difícil.

Objetivo: Determinar la frecuencia de las infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemias agudas en el Hospital pediátrico de Moctezuma durante el periodo comprendido del 2014 al 2017.

Materiales y métodos: Se diseñó un estudio descriptivo, transversal y observacional.

Resultados: Se encontró una frecuencia de infección micótica del 17%, siendo el sexo masculino el más afectado en el 62.5%, el grupo etario más afectado fue en la edad escolar entre los 5 y los 10 años. La leucemia linfoblástica aguda (LLA), fue la más afectada en el 83.3%. El foco pulmonar es el sitio más común de infección (33.3%). El diagnóstico se realizó mediante el hemocultivo central en el 33.3%. La *Cándida Parapsilosis* predomina como la más frecuente en el 20.8%, El esquema de tratamiento más utilizado es el fluconazol en el 33.3%, el cual presenta una evolución hacia la mejoría en el 83.3% y una la mortalidad del 16.6%.

Conclusión: La frecuencia de infecciones micóticas en pacientes pediátricos con leucemia aguda fue del 17%, encontrándose dentro del rango esperado. Se observó que el 83.3% presentó mejoría posterior al tratamiento antifúngico, sin desarrollar secuelas secundarias, con una mortalidad del 16.6%.

Palabras clave: Leucemia aguda, infecciones fúngicas, *cándida*, antifúngico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer más común en la edad pediátrica son las leucemias agudas hasta en un 30% en menores de 15 años de edad. En México se ha incrementado hasta 57.6 casos por millón de niños por año (1) y en general, en toda la población hispana (2). Constituye un problema importante de salud pública, por la alta probabilidad de muerte a edades tempranas y por el impacto social que produce en los niños, sus padres y sus familiares (3).

El proceso de transformación leucémica o leucemogénesis es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto el sistema de señalización celular (receptor, segundo mensajero, proteína efectora o factor de transcripción). El efecto neto de estas perturbaciones es una expansión clonal no regulada y alteraciones de los procesos de muerte celular y diferenciación, de tal manera que la células germinativas hematopoyéticas (CGH) se transforman en lo que se ha denominado como célula madre leucémica (4).

GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA AGUDA

La hematopoyesis es un proceso complejo a través del cual las células troncales proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas). Tiene lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras (5). Las leucemias son un conjunto de enfermedades que surgen de una clona que perdió el mecanismo regulador de la proliferación, diferenciación y muerte celular, debido a cambios en los genes que controlan este proceso y que ocasionan la sobreproducción de células inmaduras denominados linfoblastos si la afección es de la línea linfoide, o mieloblastos cuando la alteración surge en la línea mieloide. Estas células inmaduras infiltran a la médula

ósea sustituyendo la hematopoyesis normal. Además, tienen la capacidad de infiltrar cualquier órgano resultando en el cuadro clínico de la enfermedad (5,6).

Las leucemias agudas, se clasifican de acuerdo a sus características morfológicas en leucemia aguda linfoblástica (LLA) y leucemia aguda mieloblástica (LMA). LA LLA se clasifica en 3 grupos por sus características morfológicas en: L1, L2 y L3, mientras que la LMA en 8 subtipos: M0 a la M7 (7,8). Las leucemias también se pueden clasificar según su inmunofenotipo, la LLA provienen de precursores de células B o T y las mieloides cada una tiene características fenotípicas particulares que identifica cada subtipo. Se clasifican además por sus características citogenéticas y moleculares, las cuales les confieren un pronóstico diferente (9).

Aunque la etiología es todavía incierta, se han descrito algunos factores de riesgo, entre ellos genéticos, exposición a radiaciones ionizantes, productos químicos como el benceno, campos electromagnéticos, ocupacionales, infecciosos etc. (10). En cuanto al cuadro clínico de la leucemia está dado por la sustitución de la hematopoyesis por los blastos, caracterizado por la presencia de síndrome anémico, hemorrágico, febril e infiltrativo, así como alteraciones metabólicas por la lisis celular. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, donde se realizan estudios de morfología, inmunocitoquímica, fenotipo citogenética y biología molecular (6).

Las complicaciones más frecuentes de las leucemias agudas son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre (11). Las tasas de mortalidad asociadas a la infección son hasta 10 veces más alta en los países de ingresos bajos y medianos (LMIC) que en los países de ingresos altos. La prevención, reconocimiento y tratamiento de las complicaciones infecciosas de forma temprana es especialmente difícil (12).

Los neutrófilos son los encargados de combatir a las bacterias extracelulares no encapsuladas y a los hongos levaduriformes y filamentosos (Tabla 1). El defecto inmunológico más importante del componente fagocitario se denomina neutropenia,

que puede ser clasificada en cualitativa o cuantitativa, pero también en: neutropenia significativa < 1000 neutrófilos/mm³; neutropenia severa ≤ 500 neutrófilos/mm³; y neutropenia muy severa ≤ 100 neutrófilos/mm³ (7). La neutropenia implica que la primera línea de defensa está comprometida exponiendo al huésped al desarrollo de infecciones graves por microorganismos relacionados (13).

El factor predisponente incluye 2 tipos de elementos que sitúan a los huéspedes inmunocomprometidos en riesgo (13):

- a) Medicación recibida: quimioterapia, corticoterapia crónica, análogos de purinas, anticuerpos monoclonales, etc.
- b) Procedimientos invasivos realizados: dispositivos urinarios y vasculares, ventilación mecánica, cirugía, nutrición parenteral total, etc.

Cada uno de los elementos de riesgo se relaciona con determinado tipo de microorganismos infecciosos, los cuales se muestran a continuación:

MICROORGANISMOS
Bacterias extracelulares no encapsuladas
Bacilos gramnegativos aerobios:
Enterobacterias: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter sp.</i>
No enterobacterias: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>S. maltophilia</i>
Cocos grampositivos aerobios:
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>E. faecium</i>
Anaerobios:
<i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium septicum</i>
Hongos
Levaduriformes: <i>Candida albicans</i> y <i>C. no albicans</i>
Filamentosos: <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Mucor sp.</i> , <i>Fusarium sp.</i>

Tabla I. Microorganismos infecciosos asociados.

La mayoría de las infecciones pediátricas son de origen bacteriano, siendo las más frecuentes las bacteriemias, infecciones respiratorias e infecciones gastrointestinales. Las infecciones por hongos se identifican con menos frecuencia, pero la infraestructura para su diagnóstico y tratamiento sigue siendo subóptima (12). El riesgo de infecciones varía según la fase del tratamiento (fase de inducción, consolidación, la duración) y la profundidad de la neutropenia, incrementando el riesgo de infecciones fúngicas si es mayor a 7 días. A menudo se origina a partir de la propia flora de los pacientes o por la configuración nosocomial (14). Las infecciones virales son menos frecuentes, pero pueden ser muy graves (12).

CANDIDIASIS INVASIVA

Existen más de 150 especies de *Cándida*, aunque sólo se reconocen 15 patógenas para el hombre, siendo la más frecuente la *Candida albicans* (*C. albicans*). La *C. albicans* es una levadura que forma parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad bucal, mucosa vaginal y el aparato gastrointestinal en el 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en los sujetos inmunocomprometidos o que han recibido quimioterapia. Otras especies de *Cándida*, saprófitas del medio ambiente (suelo y vegetales), pueden encontrarse transitoriamente en la piel o las mucosas.

Cándida es el principal microorganismo causal de micosis oportunista en el medio intrahospitalario. Los pacientes con mayor riesgo de padecer candidiasis invasiva (CI) son los sujetos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los pacientes neutropénicos con cáncer, los sometidos a procedimientos quirúrgicos, los neonatos prematuros y otros pacientes inmunodeprimidos (8,11).

El término candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluyen: candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros que afectan órganos profundos.

La invasión de *Candida sp* al torrente sanguíneo, llamada candidemia, sigue siendo la forma de candidiasis invasiva diagnosticada con más frecuencia (7), pero representa menos del 75% de toda la candidiasis invasiva. Estas micosis invasivas son principalmente infecciones adquiridas en el hospital y aproximadamente dos tercios de ellas tienen su origen en diferentes salas de hospital (15). La mayoría de los estudios han reportado un aumento constante en la tasa de candidiasis invasora hasta 1990 que fue notablemente consistente hasta 2003 (de 8 a 10 casos por 100,000 habitantes). La incidencia actual de candidiasis invasiva se ha mantenido similar en los últimos años o incluso ha disminuido ligeramente en Australia, Canadá, Europa y EE. UU. Sin embargo, la incidencia crece continuamente en América Latina y el resto del mundo (14).

Las enfermedades fúngicas invasoras oportunistas (IFD) comprometen la integridad del paciente (8) y son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos con cáncer o en aquellos que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) (11).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de IFD en pacientes pediátricos con cáncer y HSCT incluyen granulocitopenia persistente y profunda (recuento absoluto de neutrófilos de ≤ 500 células por μL durante ≥ 10 días), el uso de glucocorticosteroides en dosis farmacológicas (≥ 0.3 mg / kg por día de prednisona o equivalente), daño tisular de la mucosa y restringido a candidiasis invasiva, la presencia de catéteres venosos centrales (11).

En la patogenia de la CI existen 3 factores fundamentales: a) carga fúngica elevada o colonización, como consecuencia de la administración de antibióticos de amplio espectro; b) rotura de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa por el uso prolongado de catéteres, cirugía, traumatismos, mucositis asociada a citotóxicos y radiación; y c) disfunción de la inmunidad que conlleva diseminación a tejidos profundos (8).

La diseminación a sitios secundarios se ha reportado en 10-20% de los pacientes pediátricos con candidemia y se produce sepsis grave o shock séptico en aproximadamente 30%. La mortalidad oscila entre el 10% y el 25% en la mayoría de las series y se acerca al 50% en los pacientes ingresados en la UCI (11).

El reconocimiento precoz y el tratamiento antimicótico inmediato son clave para el control de las IFD (11). La detección temprana de IFD mediante el uso de biomarcadores, que incluyen galactomanano (GM), β -D-glucano (BG) y ensayos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos ensayos pueden realizarse en material biológico, tales como sangre, fluido de lavado broncoalveolar (BAL), fluido cerebroespinal (CSF) o en biopsias de tejido. Los ensayos se pueden utilizar como herramienta de detección durante períodos de alto riesgo, por ejemplo, en pacientes asintomáticos con neutropenia o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o como herramienta de diagnóstico en pacientes sintomáticos, por ejemplo, en aquellos con fiebre prolongada (16).

La detección pronta y precisa de los niños que requieren terapia antifúngica en las primeras etapas de la infección es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de las IFI. La profilaxis antimicótica primaria se recomienda para aquellas condiciones en las que se ha demostrado un beneficio claro, como en el caso de un autotrasplante con neutropenia prolongada. El fluconazol sigue siendo el agente de profilaxis antifúngica de primera línea recomendado en niños.

En niños con neoplasias malignas hematológicas de alto riesgo, un estudio piloto que comparó la anfotericina liposomal (1 mg / kg tres veces a la semana) sin profilaxis, no encontró diferencias en las tasas de IFD comprobada / probable. Aunque en otro estudio reportaron una reducción significativa en IFD en niños tratados con anfotericina liposomal (2,5 mg / kg dos veces por semana) en comparación con los controles (17).

El tratamiento puede realizarse con caspofungina, anfotericina B, anfotericina coloidal, anfotericina liposomal o con fluconazol. La anfotericina B se emplea a dosis

de 1 mg/kg/día IV; la anfotericina coloidal, a la dosis de 4 a 6 mg/kg/día IV. En términos de eficacia, no se encontraron diferencias entre caspofungina y anfotericina liposomal. La eficacia de anfotericina liposomal fue ligeramente mejor que la de anfotericina B desoxicolato. A la fecha no se han descrito criterios universales sobre la duración del tratamiento antifúngico. Sin embargo, en estudios retrospectivos se ha observado que la duración promedio ha sido de 112 días, con límites que van de 42 a 175 días (15).

Planteamiento del problema

En las últimas décadas las infecciones fúngicas (IF) siguen siendo un problema importante en los pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en aquellos que cursan con neutropenia prolongada y profunda después de la quimioterapia. Los datos epidemiológicos han demostrado que han aumentado sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad, en nuestra población no se conoce la frecuencia ni el comportamiento de este tipo de infecciones, es por eso que planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia y desenlace de las Infecciones fúngicas en pacientes pediátricos con Leucemias Agudas en el Hospital Pediátrico Moctezuma?

Justificación

La incidencia de IFI en pacientes con neoplasias hematológicas ha aumentado drásticamente en los últimos años, así como las tasas de morbilidad y mortalidad de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional. Sin embargo en nuestro país y en especial en niños con cáncer no se conoce la frecuencia de estas infecciones ni el desenlace de los pacientes que presentan este tipo de infecciones. Es por eso que planteamos el presente estudio para conocer: a) La frecuencia de este tipo de infección en nuestra población, b) la respuesta de las infecciones con los tratamientos empleados c) El desenlace que tuvieron los pacientes con infección micótica, d) Identificar cuales son las especies de hongos más frecuentes en

nuestro hospital en especial en el servicio de Oncología para iniciar oportunamente tratamiento empírico para evitar mayores complicaciones que pueden ser fatales. e) la prevalencia de las especies es distinta en los diferentes países, e incluso localmente pueden aparecer brotes nosocomiales hospitalarios por transmisión horizontal (debidos a distintas especies y/o factores), de allí la importancia del presente estudio

Hipótesis

No aplica.

Objetivos

Objetivos generales.

- Determinar la frecuencia de las infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemias agudas en el Hospital pediátrico de Moctezuma.
- Conocer el desenlace de los pacientes que cursan con infecciones fúngicas en los pacientes hematoncológicos con leucemias agudas en el Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Objetivos específicos.

- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda.
- Conocer la evolución de los pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda que cursan con una infección fúngica.
- Establecer el mejor manejo farmacológico para tratar las infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda.
- Conocer el motivo de egreso de los pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda que cursan con infecciones fúngicas.

- Identificar grupo etario y sexo más afectado con infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda.
- Determinar la correlación clínico-bioquímico con la presentación de la infección fúngica en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda.
- Describir las complicaciones asociadas a infecciones fúngicas en pacientes pediátricos hematoncológicos con leucemia aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Este trabajo se realizó en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Pediátrico de Moctezuma de la Ciudad de México. Toda la información necesaria se recabó a partir del 1 de enero del 2014 y hasta el 31 de diciembre del 2017.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se realizó una búsqueda de expedientes, donde se consideraron todos los que tuvieran el diagnóstico de leucemia aguda y que cumplieran los criterios de inclusión señalados en dicho apartado. Se realizó una subclasificación por tipo de leucemia aguda. Además, se elaboró una base de datos donde se vació toda la información clínica contenida en los expedientes. Una vez recabada la información clínica necesaria, se procedió al análisis y discusión de los resultados obtenidos.

MUESTREO

Definición De La Unidad De Población

Se consideró como universo de estudio a todos los pacientes de 0 a 18 años de edad que cuenten con el diagnóstico de leucemia aguda y que acudieron al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico de Moctezuma de la Ciudad de

México. Se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión.

Criterios De Selección

Los criterios con los que se seleccionaron los expedientes fueron los siguientes:

Criterios de inclusión	Criterios de no inclusión.
Ambos sexos De 0 a 18 años de edad Cuenten con el diagnóstico de LLA o LMA y que cursen con infección (es) de enero 2014 a diciembre 2017. Sospecha de micosis	Cuenten con expedientes incompletos No cuenten con cultivos diagnósticos

Tabla 1. Criterios de selección de los expedientes a incluir en el estudio. LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda.

Diseño y tipo de muestreo

Censo.

VARIABLES DE ESTUDIO

Infección Fúngica

Definición conceptual: Una infección sistémica que está en el torrente sanguíneo.

Motivo De Egreso

- Egreso hospitalario: Es el retiro de los servicios de hospitalización de un paciente que ha ocupado una cama del hospital.
- Mejoría: Alivio o mejora que se produce en el curso de una enfermedad

- Traslado: Actividades encaminadas a mantener los cuidados adecuados en el paciente para el traslado del mismo a otra unidad fuera del complejo hospitalario.
- Muerte: el fin de la vida, es decir, cuando un organismo o ser viviente deja de tener signos vitales.

Tipo De Tratamiento

Antifúngico: Sustancia que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte.

- Polieno. se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la permeabilidad de la membrana.
- Azoles. inhiben al citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14-a-dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular.
- Lipopéptidos. inhibiendo la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa.

Fiebre

Definición conceptual: temperatura oral de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida durante un periodo de 1 h.

Proteína C Reactiva (PCR)

Definición conceptual: proteína de fase aguda, que forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, sintetizada por los hepatocitos y el endotelio vascular. Clasificación: $< 90\text{mg/dl}$, $>90\text{mg/dl}$

Sexo

Definición conceptual: condición biológica que diferencia entre el hombre y la mujer.

Clasificación: Masculino, Femenino

Edad

Definición conceptual: Edad biológica es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio

Clasificación: Años.

Leucemia Aguda

Definición: Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación incontrolada de células inmaduras denominados blastos

Neutropenia

Definición conceptual: disminución del conteo absoluto de neutrófilos y se divide en: leve <1500 neutrófilos / μL , moderada < 1000 neutrófilos/ μL , grave < 500 neutrófilos / μL y un recuento <100 neutrófilos/ μL se considera neutropenia muy grave.

Indicador: Cifra registrada <1000 , <500 o $<100\mu\text{L}$

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Los datos se obtendrán mediante los formatos elaborados para la cédula de recolección de datos, los cuales son procedentes de los expedientes clínicos resguardados en el Hospital Pediátrico de Moctezuma de la Ciudad de México, México.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FRECUENCIA DE INFECCIÓN FÚNGICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

NOMBRE:

Expediente:

EDAD:

SEXO:

DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO:

FASE DE TRATAMIENTO:

DIAGNÓSTICO INFECTOLÓGICO:

DESENLACE:

DÍAS DE ESTANCIA:

REQUIRIÓ MANEJO EN UTIP:

SECUELA: (SI) (NO)

TRASLADO: (SI) (NO)

FALLECIÓ (SI) (NO) SE ASOCIÓ LA INFECCIÓN COMO CAUSA DEL MISMO (SI) (NO)

CAUSA DE LA MUERTE:

DÍAS DE RESOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

NEUTROPENIA PROLONGADA MENOS DE 28 DÍAS () MÁS DE 28 DÍAS ().

TRATAMIENTO EMPLEADO:

RESULTADOS DE LABORATORIO:

Fecha	Neutrófilos Totales.	Proteína C Reactiva

CULTIVOS

Fecha de cultivo	Sitio de la muestra	Germen aislado

ANÁLISIS DE DATOS

Métodos Estadísticos

- Estadística descriptiva

Se describieron los datos obtenidos mediante métodos de resumen:

- Tablas de Frecuencia.

Medidas de resumen estadístico

- Media
- Mediana
- Desviación estándar

Los datos se organizaron y se presentaron en

- Tablas de contingencia
- Graficas

Análisis De Inferencia Estadística

El análisis estadístico se basó en la descripción de frecuencias y proporciones que existen entre las variables.

Procesamiento De Datos

Los datos recolectados se procesaron y analizaron en el programa estadístico IBM SPSS v22.

BIOÉTICA

El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación de riesgo menor al mínimo.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

- Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- Este protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.
- Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
- La publicación de los resultados de esta investigación preserva la exactitud de los resultados obtenidos.

Al tratarse de un estudio descriptivo no fue necesario informar a cada participante los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.

De acuerdo al artículo 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento

informado se obtenga sin formularse escrito y, tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y en el Informe Belmont.

LOGÍSTICA

Recursos Humanos

- Un residente de pediatría
- Un investigador médico adscrito de Hematología pediátrica.

Recursos Materiales

- Registros diversos del hospital y expedientes clínicos del Archivo Clínico.
- Una Computadora Personal con IOS ®, Plataforma Office 2010®, SPSS V21.0® y conexión a Internet.
- Calculadora de bolsillo.
- Hojas para registro de datos.

Recursos Físicos

- Sala de Archivo Clínico del Hospital Pediátrico Moctezuma.

FINANCIAMIENTO

- Este estudio fue autofinanciado.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron 141 pacientes y de estos solamente 24 reunieron los criterios de inclusión para infección micótica lo que da una frecuencia del 17%, siendo el sexo masculino el mas afectado en el 62.5%, mientras que el femenino en un 37.5%, con edad promedio de 8 ± 4.8 años, con una edad mínima de 2 meses y máxima de 18 años. De acuerdo al grupo etario, el mas afectado fue en la edad escolar entre los 5 y los 10 años en el 45.8% y el menos propenso fue en los adolescentes con el 12.5%.

Con Respecto al diagnóstico hematológico la leucemia linfoblástica aguda (LLA), fue la mas frecuente en el 83.3%, mientras que la leucemia mieloblástica aguda (LMA) solo se encontró en el 16.7%, de las cuales en el 66.7% fueron de alto riesgo y el 33.3% de riesgo habitual. Sin embargo, la mas propensa a adquirir una infección micótica de acuerdo a la clasificación especifica, es la de riesgo habitual en el 20.8% y la menos frecuente la de alto riesgo por recaída y de linaje mixto con el 4.2%. De acuerdo a la fase de tratamiento de quimioterapia, es más frecuente desarrollar una infección micótica en la fase de inducción a la remisión ya que el 50% desarrollaron la infección en esta fase, mientras que la ventana esteroidea es la menos frecuente con un 8.3% de los casos (tabla II).

Características de la población de estudio N=24						
Variable	n	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Leucemia aguda						
LLA	20	83.3				
LMA	4	16.7				
Sexo						
Masculino	15	62.5				
Femenino	9	37.5				
Edad (años)			8 ± 4.8	8	0.16	18
Grupo edad						
1-5 años	6	25				
5.1-10 años	11	45.8				
10.1-15años	4	16.7				
>15 años	3	12.5				
Clasificación de riesgo						
Riesgo habitual	8	33.3				
Riesgo alto	16	66.7				
Fase de tratamiento						
Ventana esteroidea	2	8.3				
Inducción a la remisión	12	50				
Consolidación	4	16.7				
Mantenimiento	6	25				
LA: Leucemia Aguda, LLA: Leucemia linfoblastica aguda						
LLM: Leucemia mieloblastica aguda						

Tabla II: características de la población.

Con base en los factores de riesgo, la presencia de neutropenia prolongada por más de 7 días, se puede observar que en 62.5% no la presentaron, mientras que el 37.5% se encontró por más de 7 días, de los cuales el 62.5%, se clasifico como severa, seguido del 29.2% como moderada y solo el 8.3% como leve. A pesar que en la literatura se refiere como un factor de riesgo, en el presente trabajo no se encuentra relación significativa entre estas condiciones.

Los niveles de PCR iniciales del diagnóstico presuntivo, fue con media de 10.8 ± 10.2 días, una mediana de 8.1mg/dl, con valor mínimo de 0.5 mg/dl y un valor máximo de 35.60 mg/dl y de los niveles séricos de PCR finales previos al egreso con una media de 6.3 ± 10.5 días, una mediana de 0.6 mg/dl, con un valor máximo de 35.7 mg/dl, en el que se encontró un descenso de los valores con respecto al inicial.

Con respecto a los días de estancia intrahospitalaria se reporta una media de 33 ± 22.8 días, una mediana de 21 días, con una estancia mínima de 8 y máxima de 69 días, El 63.6% de los pacientes que cursaron con una micosis ameritó manejo por terapia intensiva y el 36.4% no requirió manejo por una unidad de terapia intensiva, mientras que el uso de antibióticos de amplio espectro previo a la infección micótica, se observa que en 19 (87.5%) de los pacientes si se emplearon y en 5 casos no se utilizaron antibióticos de amplio espectro, como se observa en la (tabla III).

Características de la muestra por factor de riesgo						
Característica	n=24					
Variable	n	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Niveles Séricos PCR inicial (mg/dl)			10.8 ± 10.2	8.1	0.5	35.6
Niveles Séricos PCR final (mg/dl)			6.3 ± 10.5	0.6	0	35.7
Neutropenia prolongada						
< 7 días	15	62.5				
>7 días	9	37.5				
Neutropenia						
Leve 1500-1000 / μ L.	7	29.2				
Moderada 999 / μ L.	2	8.3				
Severa <500 / μ L.	15	62.5				
Días de estancia intrahospitalaria			33 \pm 22.8	23	8	90
UTIP						
Si	14	63.6				
No	8	36.4				
Antibiótico de amplio espectro						
Si	19	87.5				
No	5	12.5				

Tabla III. Características por factor de riesgo.

El foco pulmonar es el sitio más común de infección (33.3%) seguido por el foco en el catéter puerto con un 25% y el menos frecuente a nivel del sistema nervioso central y a nivel sistémico ambos en 4.1% (figura 1). El diagnóstico infectológico se encuentra con una frecuencia del 27.3% correspondiente a neumonía, mientras que la sepsis sin foco determinado con una frecuencia del 4.2% clasificándola como las menos frecuentes (tabla IV).

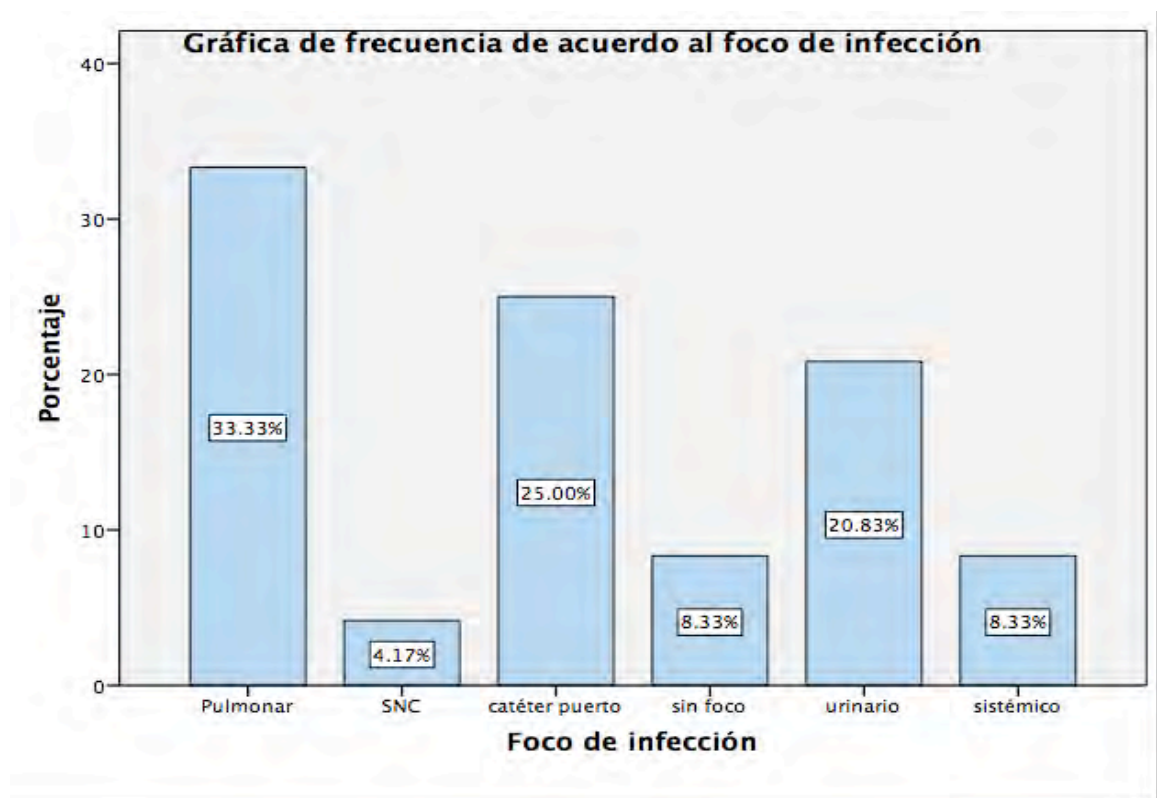


Figura 1. Frecuencia por foco de infección

Tabla de frecuencia del diagnóstico infectológico.			
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Válido	Fiebre y neutropenia	3	12.5
	Sepsis sin foco	1	4.2
	IVU	5	20.8
	Sepsis por <i>Cándida</i> SP	1	4.2
	Neumonía	6	25.0
	Colonización de catéter	4	16.7
	Aspergilosis	2	8.3
	<i>Cándida</i> invasiva	2	8.3
	Total	24	100.0

Tabla IV. Frecuencia del diagnóstico infectológico.

El diagnóstico se realizó mediante cultivo, siendo el hemocultivo central se encontró positivo en el 33.3%, seguido por el hemocultivo periférico en el 20.8% y en tercer lugar el urocultivo con el 16.7%. El cultivo del líquido cefalorraquídeo y de la secreción de la herida es el menos frecuente con un 4.2% en ambos casos (Tabla V). Se confirma lo reportado en la literatura, donde el microorganismo más común en las infecciones micóticas es la *Cándida*, siendo el más frecuente en nuestro estudio la *C. Parapsilosis* (20.8%), seguido de la *C. Albicans* (8.3%) y la *C. Lusitaniae* (4.2%) (Figura 3). El segundo microorganismo micótico encontrado fue *A. Sp* (8.3%) y *A. Flavus* y *cryptococcus en el* (4.2%) y en el 33.3% no se logró aislar ningún microorganismo. (figura 2 y tabla V).

Tabla de frecuencia de tipo de cultivo			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Hemocultivo central	8	33.3
	Hemocultivo periférico	5	20.8
	urocultivo	4	16.7
	LCR	1	4.2
	Herida de secreción	1	4.2
	Bronquial	3	12.5
	Punta de catéter	2	8.3
	Total	24	100.0

Tabla V. Frecuencia por tipo de cultivo.

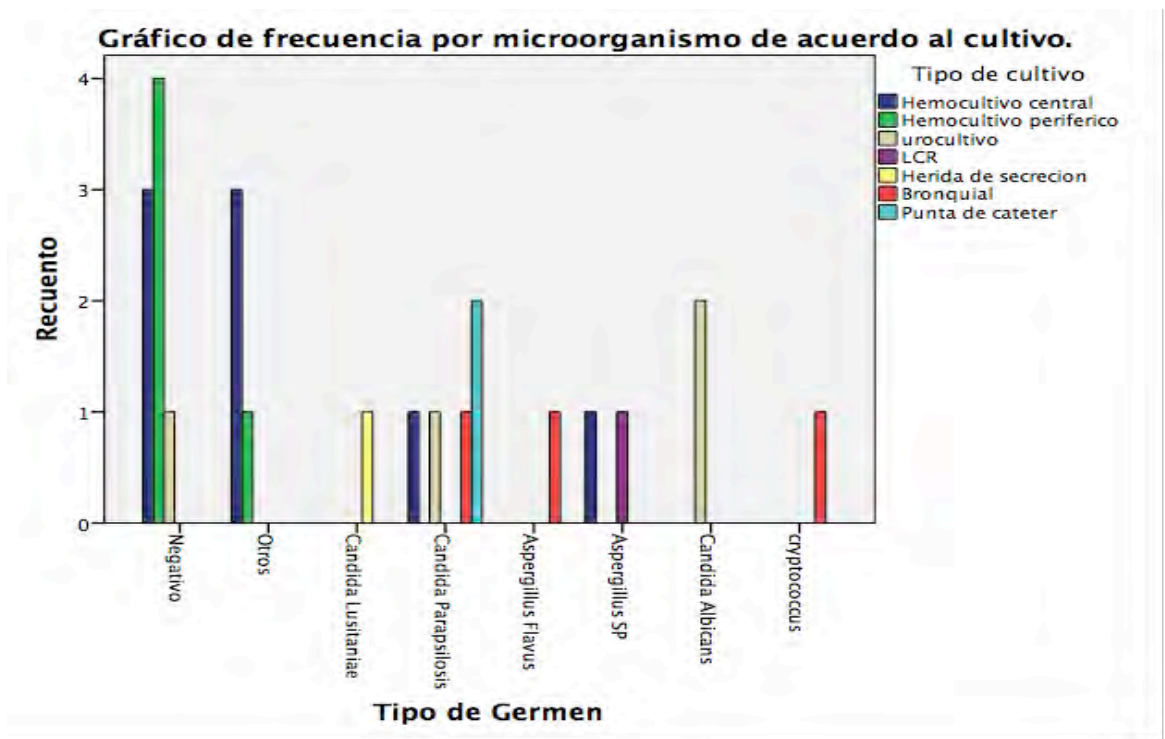


Figura 2. Frecuencia del microorganismo por tipo de cultivo

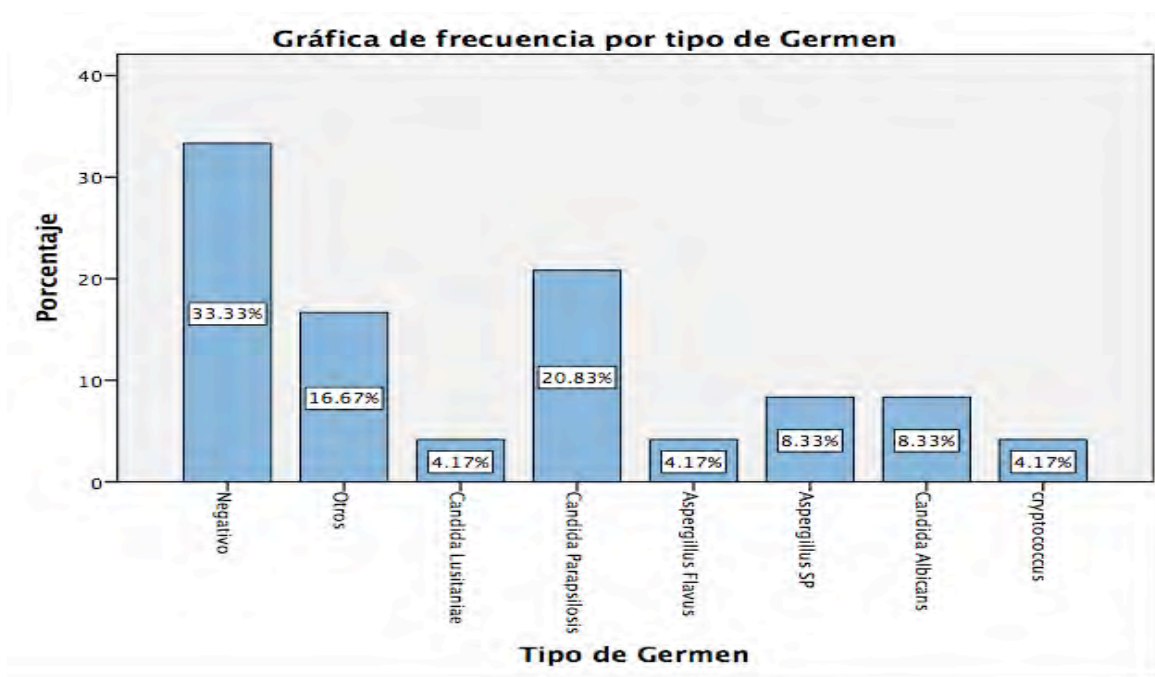


Figura 3. Frecuencia por germen.

El esquema más utilizado es el fluconazol en el 33.3%, después la caspofungina en el 25% y anfotericina B en el 16.7% de los casos (tabla VI). La mediana de la duración del tratamiento en días fue de 11 días, con un empleo mínimo de 1 día y un máximo de 77 días, reportando una frecuencia de resolución del cuadro infeccioso amerito mas de 14 dias en el 62.5%, mientras que en el 33.3% se empleo entre 7 y 14 dias y solo el 4.2 % se administró menos de 7 días (figura 4).

Tabla de frecuencia del tratamiento específico		
Medicamento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Fluconazol	8	33.3
Caspofungina	6	25.0
Voriconazol	2	8.3
Anfotericina B	4	16.7
Meropenem/ Vancomicina	3	12.5
Ceftazidma/ amikazina	1	4.2
Total	24	100.0

Tabla VI. Frecuencia del tratamiento específico.



Figura 4. Días del tratamiento antifúngico.

Los pacientes presentaron la siguiente evolución, en el 83.3% correspondientes a 20 casos, se observa tendencia a la mejoría y en el 16.6% (4) fallecen, siendo el mas afectado el sexo masculino. La mortalidad por infecciones micóticas en pacientes con leucemia aguda fue del 16.6%, por debajo de lo esperado, (figura 5).

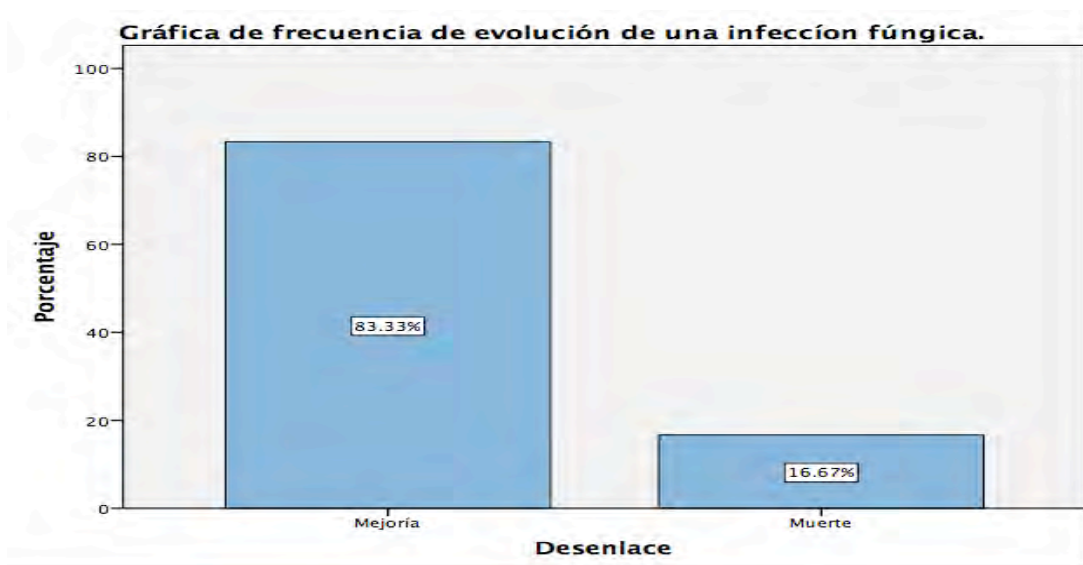


Figura 5. Evolución de la infección fúngica.

El año que presentó el mayor número de casos fue el 2014 y 2015 con 8 casos (33.3%), mientras que el 2016 y 2017 se reporta una frecuencia del 20.8%, y 12% respectivamente (figura 6).

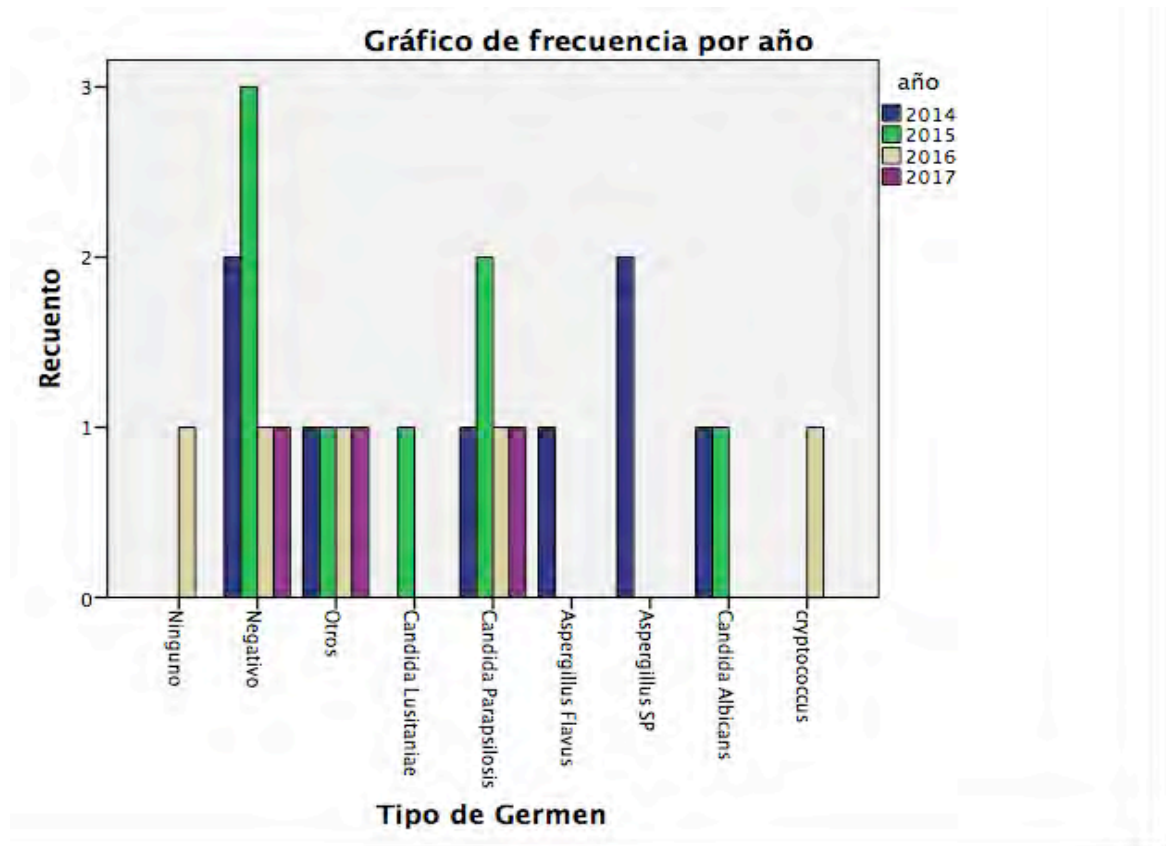


Figura 6. Frecuencia del microorganismo de acuerdo al año de estudio.

DISCUSIÓN

La infección fúngica, causada por levaduras y hongos filamentosos, es un problema persistente, con alta morbimortalidad entre los pacientes con enfermedades hematológicas y los receptores de trasplante hematopoyético. La frecuencia de infecciones micóticas en pacientes pediátricos con leucemia aguda que se reportó en el presente estudio fue del 17%, que comparado con otros estudios en México, se encuentra dentro del rango reportado que es del 15% al 20% de todas las infecciones sanguíneas en los hospitales de los países desarrollados, Sin embargo a nivel mundial está más alto. Se cree que los factores de riesgo, como el grupo de edad, alta temperatura y humedad, facilita el crecimiento de hongos, con ello puedan contribuir a una mayor presencia de la enfermedad. Estudios en Latinoamérica muestran una incidencia del 0.98 episodios por cada 1000 admisiones al hospital.

Se reporta que el sexo masculino es el más afectado, lo que corresponde a lo encontrado en el presente trabajo con el 62.5% de la muestra. Sin embargo, nuestros datos no coinciden con el grupo etario, ya que se refiere de mayor riesgo los grupos extremos de la edad, en este caso menores a 1 año. Esto se pudiera explicar debido a que el tipo de patología de base es muy rara en este grupo de edad. En el estudio se observa que es más frecuente en niños escolares entre los 5 y 10 años de edad y con menor cantidad en la etapa de adolescencia, contrario a lo referido con la literatura.

Los pacientes con leucemias agudas, con manejo de quimioterapia o con inmunosupresores, que presentaron fiebre, neutropenia y mucositis tienen mayor posibilidad de adquirir una infección fúngica. Nuestros resultados reportan que el 83.3% de los casos con micosis presenta leucemia de morfología linfocítica, con una mortalidad del 16.6% de los pacientes. Lo referido en la literatura estima que la mortalidad por candidemia es mayor del 30%. Cabe señalar que esta tasa ha ido disminuyendo a 0.62 muertes por cada 100,000 habitantes.

Se confirmó que la fase del tratamiento de quimioterapia más propensa para la infección micótica es la fase de inducción a la remisión en el 50% de los casos, seguido de la mantención, se explica por el estado de inmunosupresión al que se lleva, incrementando el riesgo de complicaciones más frecuentes de la LLA que son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre. En la neutropenia, ésta se define como un control de temperatura oral mayor o igual a 38.3°C en una toma ó 2 controles de temperatura mayor de 38°C en una hora. Cuando un paciente con neutropenia severa desarrolla fiebre se considera de origen infeccioso en más del 60% de los casos; cuando se presenta en neutropenia muy severa, la infección implica bacteriemia en más del 20% de los casos; es decir, que a mayor severidad de la neutropenia las infecciones son más graves. También se considera que los episodios febriles son más recurrentes y más variados en microorganismos, entre los cuales se puede destacar a las levaduras. En nuestro estudio se comparó la relación de la infección asociado a neutropenia, encontrando que no existe relación significativa entre ambos, ya que el 62.5% de los pacientes no cursaron con neutropenia por más de 7 días, aunque se explica por falta de control y seguimiento al momento de su egreso

De acuerdo a los factores de riesgo asociados se encuentran los días de estancia intrahospitalaria con un promedio de 27.8 días aproximadamente, de los cuales el 63.6% amerito manejo por una unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), el cual se atribuye como factor de riesgo comparado con la bibliografía que la frecuencia a nivel de Latino América es del 56.6%. De la misma manera el empleo de antibióticos de amplio espectro comparado con lo referido en la bibliografía se reporta que incrementa el riesgo 1.7 veces para el desarrollo de una infección fúngica, en el estudio se puede observar que en el 87.5% si se administro antibióticos de amplio espectro previo a la infección micótica, sin embargo no se logro encontrar una asociación a la misma.

El diagnóstico precoz es esencial, ya que un diagnóstico tardío o faltante puede tener un impacto negativo lo que resulta en un aumento de la mortalidad. Los

hemocultivos siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de las infecciones fúngicas y especialmente para la candidemia, aislando principalmente a la *Cándida* y a *Aspergillus*, lo que corresponde con nuestros resultados ya que *Cándida* fue la más frecuente (45.4%), donde la *C. Parapsilosis* fue la especie más recurrente con un 22.7%, seguida de la *C. Albicans* con un 9.1%, mientras que el *Aspergillus* se encontró en un 13.6%.

El análisis individualizado de la información recopilada por año reveló que *C. parapsilosis* fue la especie más frecuente en los 4 años estudiados (20% en 2014, 40% en 2015, 20% en 2016 y 2017). Mientras que *C. albicans* disminuyó su frecuencia hasta el 50%. La distribución de las infecciones fúngicas mostró una disminución de los casos de *C. Parapsilosis* en los años 2016 y 2017.

En relación con el tratamiento de la candidemia, el 100% de los pacientes recibió tratamiento antifúngico, el 31.8% se inicio de manera profiláctica o se inició ante la sospecha clínica sin tener el resultado del hemocultivo positivo. El restante 18.6% se inicio tanto de manera profiláctica, así como el manejo con antibiótico de amplio espectro. El medicamento más utilizado fue el fluconazol en el 36.6%, seguido por la caspofungina. No se logró determinar la duración específica para una resolución de la infección.

De acuerdo a la evolución hay que recordar que los pacientes que no reciben tratamiento oportuno pueden desarrollar complicaciones en el 10 al 20% de los casos, tales como: endoftalmitis, meningitis, osteomielitis, artritis, pericarditis, endocarditis, candidiasis renal, flebitis supurada y abscesos. Sin embargo, en el este estudio se observo que el 83.3% presento mejoría posterior al tratamiento antifúngico, sin desarrollar secuelas secundarias, presentado una mortalidad del 16.6% de causas secundarias, ya mencionado anteriormente.

CONCLUSIONES

1. Se concluye que la frecuencia de infecciones micóticas en pacientes pediátricos con leucemia aguda se encuentra dentro del rango esperado, con respecto a lo reportado a nivel mundial, observándose que la leucemia linfoblástica aguda fue la que presenta mayor predominio para desarrollarla en la etapa de tratamiento de quimioterapia de inducción a la remisión, afectando con una mayoría al sexo masculino, en la etapa escolar, dentro de lo esperado de acuerdo a lo reportado en la literatura. Los factores principales fueron la neutropenia grave y el uso previo de antibióticos de amplio espectro.
2. Se confirma que la sepa de hongo mas común que es la *Cándida* y en nuestro medio hospitalario es la *Cándida parapsilosis* con mayor frecuencia. El tratamiento mas utilizado es el fluconazol, como se menciona en las guías de tratamiento en las infecciones micóticas.
3. La evolución de los pacientes fue hacia la mejoría, sin presentar secuelas secundarias, presentando una mortalidad del 16.6% por debajo del reportado a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Intituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf
2. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine N, Magai C, Neugut AI. Incidence rates of the major leukemia subtypes among U.S. Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(11):2365–70.
3. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016;15(3):150–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
4. Arellano-Galindo J, Barrera AP, Jiménez-Hernández E, Zavala-Vega S, Campos-Valdéz G, Xicohtencatl-Cortes J, et al. Infectious Agents in Childhood Leukemia. *Arch Med Res*. 2017;48(4):305–13.
5. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607–14.
6. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Velasco FOR, Gallo GC, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):218–25.
7. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2017;74(1):13–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>
8. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*.

2016;63(10):1340–8.

9. Bernard SC, Abdelsamad EH, Johnson PA, Chapman DL, Parvathaneni M. Pediatric Leukemia—A Review. *J Cancer Clin Trials* [Internet]. 2017;2(2):2–4. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/pediatric-leukemia-diagnosis-to-treatment-a-review.pdf>
10. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Experiencia en el análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* [Internet]. 2012;32(3):355–64. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/691>
11. J. Villalobos Vindas; JA. Castro Cordero; A. Avilés Montoya; M. Peláez Gil; T. Somogyi Perez; L. Sandoval Carpio. Epidemiología de la candidemia en el Hospital México. *Acta méd costarric*. 2016;58(1):15–21.
12. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):627–45.
13. Cuéllar LE, De León P. REVISIÓN / REVIEW Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos Infections in immunocompromised hosts. *Rev Med Hered* **Rev Med Hered**. 2013;24(24):156–61.
14. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2014;31(1):42–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
15. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(8):e327–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)

16. Pana Z-D, Vikelouda K, Roilides E. Diagnosis of invasive fungal diseases in pediatric patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016;14(12):1203–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2016.1242413>
17. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12):1283–97.