

Infección fúngica invasiva (IFI)

Berta Fernández Ledesma⁽¹⁾, Natalia A. Mendoza Palomar⁽¹⁾, José Tomás Ramos Amador⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁽²⁾Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Fernández Ledesma B, Mendoza Palomar NA, Ramos Amador JT. Infección fúngica invasiva. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:411-420.



RESUMEN

La infección fúngica invasiva (IFI) es característica del paciente inmunodeprimido y crítico y comporta una elevada morbimortalidad. Los últimos años se han caracterizado por la aparición de nuevos pacientes de riesgo (terapias biológicas y de células T con receptores quiméricos de antígenos [CAR-T]), el uso generalizado de profilaxis farmacológica y los consiguientes cambios en epidemiología y enfoque diagnóstico-terapéutico. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los principales agentes de IFI en población pediátrica, aunque el uso de profilaxis ha conllevado un aumento de especies de hongos aspergiliares no filamentosos. Entre los factores de riesgo para *Candida* spp., destacan la neutropenia, la cirugía abdominal, el uso de dispositivos y la ruptura de las barreras cutáneas-mucosas. En el caso de los hongos filamentosos, la neutropenia, el trasplante y los corticoides juegan un papel destacado. Actualmente, disponemos de nuevas herramientas diagnósticas complementarias al cultivo (biomarcadores y técnicas genéticas), cuya experiencia en Pediatría aún es escasa. La obtención de muestras representativas del sitio de infección es fundamental para un diagnóstico y manejo adecuados. El tratamiento de la IFI se basa en el control del foco (retirada de dispositivos o cirugía), el uso de fármacos antifúngicos y la reversión dentro de lo posible de los factores predisponentes. Las características de la infección y del paciente determinarán la elección del fármaco entre las tres familias existentes (azoles, anfotericina B, equinocandinas). Es imprescindible conocer las características de los antifúngicos dada su importante toxicidad y frecuentes interacciones. Además, es fundamental la monitorización de concentraciones plasmáticas de azoles.

Palabras clave: infección fúngica invasiva; *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; antifúngicos; monitorización de concentraciones plasmáticas.

INVASIVE FUNGAL INFECTION (IFI)

ABSTRACT

Invasive fungal infection (IFI) is characteristic of immunosuppressed and critical patients and involves high morbidity and mortality. Its evolution in recent years has been defined by the appearance of new patients at risk (biological therapies and chimeric antigen receptor T-cell [CAR-T] therapies), the widespread use of antifungal prophylaxis and the consequent changes in epidemiology and diagnostic-therapeutic approach. *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. are the main IFI agents in the pediatric population, although the use of prophylaxis has led to an increase in species of non-*Aspergillus* filamentous fungi. Among the risk factors for *Candida* spp., neutropenia, abdominal surgery, use of devices and rupture of the cutaneous-mucosal barriers stand out. In the case of filamentous fungi, neutropenia, transplant and corticosteroids play a prominent role. Currently, we have new diagnostic tools complementary to culture (biomarkers and genetic techniques), whose experience in pediatrics is still scarce. Obtaining representative samples from the site of infection is essential for optimal diagnosis and management. IFI treatment is based on focus control (removal of devices or surgery), use of antifungal drugs and reversal of predisposing factors as much as possible. The patient's and infection's characteristics will determine the choice of drug among the three existing families (azoles, amphotericin B, echinocandins). Knowing the characteristics of antifungals drugs given their significant toxicity and frequent interactions is essential. In addition, therapeutic drug monitoring is key in patients receiving azole therapy.

Key words: invasive fungal infection; *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; antifungal drugs; therapeutic drug monitoring.

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección fúngica invasiva (IFI) se considera una infección oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico y que comporta una elevada morbimortalidad. Por ello, es fundamental el control ambiental y la profilaxis en los pacientes de riesgo, así como un diagnóstico y tratamiento precoces. Las principales IFI, dejando de lado el *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), que no se abordará en el presente capítulo, son la candidiasis invasiva (CI) y la aspergilosis invasiva (AI). Otros grupos de IFI de

creciente interés son la mucormicosis, la fusariosis, la escedosporidiasis y la feohifomicosis.

La incidencia, la evolución y el pronóstico de las IFI se han modificado notablemente a través de los años y actualmente podemos decir que estamos ante una nueva etapa caracterizada por:

- Incremento en su incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo, ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías (fármacos biológicos inmunomoduladores y terapia celular dirigida de células T con receptores quiméricos de antígenos [CAR-T]).

- Uso de profilaxis antifúngica en grupos seleccionados de riesgo, lo que disminuye la incidencia de IFI pero modifica su epidemiología, con un incremento de infecciones por hongos “emergentes” así como de las tasas de resistencia a ciertos antifúngicos.
- Validación del uso de biomarcadores en el diagnóstico de IFI, aunque con escasa evidencia en el ámbito de la Pediatría. Actualmente, debido al importante descenso en su valor predictivo positivo que conlleva el uso de profilaxis antifúngica, se emplean fundamentalmente para el diagnóstico de IFI, dejando su uso como cribado de IFI a casos seleccionados.

Para establecer el diagnóstico de IFI se suelen utilizar los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Mycoses Study Group (MSG), que establecen una serie de definiciones sobre IFI orientadas al ámbito de los ensayos clínicos, pero que pueden utilizarse en la práctica clínica y definen IFI probada, probable o posible en función de los hallazgos clínicos y microbiológicos¹.

Respecto al tratamiento, además de los fármacos antifúngicos, es fundamental el control del foco de la infección (drenaje o exéresis quirúrgica, retirada de dispositivos) y la reversión de la inmunosupresión en la medida de lo posible (retirada o disminución de fármacos inmunosupresores, factor estimulador de colonias de granulocitos, transfusión de neutrófilos, etc.). Las características de la infección y del paciente determinarán la elección del fármaco entre las tres familias existentes (azoles, anfotericina B, equinocandinas). Es imprescindible conocer las características de los antifúngicos dada su importante toxicidad y frecuentes interacciones (**Tabla 1**). Además, es fundamental la

monitorización de concentraciones plasmáticas de azoles. Por lo tanto, el manejo de la IFI debe llevarse a cabo por parte de un equipo multidisciplinar, idealmente en el marco de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) pediátrico específico en antifúngicos.

2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Para optimizar el diagnóstico de IFI, son fundamentales la adecuada recolección del espécimen clínico (realizando pruebas invasivas si es necesario) y su correcta manipulación, conservación y transporte al laboratorio².

2.1. Técnicas diagnósticas convencionales

El estudio microscópico directo es una técnica rápida que permite observar estructuras características de los hongos mediante diversas técnicas de tinción: Gram, blanco de calcoflúor, tinción argéntica, tinta china y otras. La utilización de cada una de ellas está en función de la experiencia personal del observador y del tipo de muestra y/o patógenos esperados.

El cultivo micológico se considera el *gold standard* para el diagnóstico de IFI. Además, permite la identificación de la especie y la determinación de su sensibilidad *in vitro* a diferentes antifúngicos. A pesar de ello, presenta diversas limitaciones: baja sensibilidad (que se incrementa con un aumento de volumen de la muestra) y crecimiento lento.

2.2. Técnicas diagnósticas no convencionales

Los métodos diagnósticos alternativos al cultivo se basan en la detección de antígenos fúngicos, la detección de componentes estructurales de la

Tabla 1. Dosificación pediátrica antifúngicos en el tratamiento de la IFI

Fármaco	Candidemia/candidiasis diseminada	Infección por hongos filamentosos
Anfotericina B liposomal	IV: 3-5 mg/kg/día	IV: 3-5 mg/kg/día
Fluconazol	IV/VO, Dc: • Neonato: Dc 12 mg/kg/día; Dm 6 mg/kg/día • Lactantes y niños: Dc 6-12 mg/kg/día; Dm 3-12 mg/kg/día	No indicado
Voriconazol (formulación oral administrar en ayunas)		Niños de 2 a 12 años y < 50 kg: • IV: Dc 9 mg/kg/12 h (día 1); Dm 8 mg/kg/12 h • VO: 9 mg/kg/12 h • > 12 años y/o ≥ 50 g: • IV: Dc 6 mg/kg/12 h (día 1); Dm 4 mg/kg/12 h • VO: – < 40 kg: Dc 200 mg/12 h (día 1); Dm 100 mg/12 h – ≥ 40 kg: Dc 400 mg/12 h (día 1); Dm 200 mg/12 h
Posaconazol (si solución oral, con las comidas)		IV: Dc 300 mg/12 h (día 1); Dm 300 mg/24 h VO (suspensión oral): • < 34 kg: 5 mg/kg/6 h • ≥ 34 kg 200 mg/6 h VO (comprimidos) (≥ 13 años): Dc 300 mg/12 h (día 1); Dm 300 mg/24 h Solución oral: 200 mg/8 h
Itraconazol		IV: Dc 2,5 mg/kg/12 h (2 días); Dm 2,5 mg/kg/24 h; Dmáx. 400 mg VO: 3-5 mg/kg/24 h como una sola dosis o dividido en dos dosis. Dmáx. 200 mg/12 h
Caspofungina	IV: Dc 75 mg/m ² /dosis iv (día 1); Dm 50 mg/m ² /día	IV: Dc 75 mg/m ² /dosis iv (día 1); Dm: 50 mg/m ² /día
Micafungina	Neonatos, IV: 7-10 mg/kg/día Lactantes y niños, IV: • < 40 kg 2 mg/kg/día • ≥ 40 kg 100 mg/día Candidiasis esofágica: 3 mg/kg/día (2,5 en > 30 kg; Dmáx. 150 mg)	
Anidulafungina	Neonatos y lactantes, IV: • < 3 meses 5 mg/m ² /día • 3-12 meses 50 mg/m ² /día Niños, IV: Dc 3 mg/kg (Dmáx. 200 mg); Dm 1,5 mg/kg (Dmáx. 100 mg)	

Dc: dosis de carga; Dm: dosis de mantenimiento; Dmáx.: dosis máxima; IV: intravenoso; VO: oral.

pared fúngica, la presencia de anticuerpos producidos por el propio paciente o la detección de ADN fúngico mediante técnicas moleculares³⁻⁵.

- **Antígeno de galactomanano (GM):** el GM es un antígeno de la pared de *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., hongos dimórficos y otros

hongos muy poco frecuentes en la práctica clínica (*Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp.). Su detección en suero se considera la técnica alternativa más útil para el diagnóstico de la AI en pacientes neutropénicos. La interpretación de los resultados de GM debe ser cuidadosa, debido a las limitaciones inherentes a la técnica, incluido el pobre valor predictivo positivo sobre todo en pacientes que reciban profilaxis frente a hongos filamentosos. Por ello, no se recomienda su uso para el cribado de IFI en pacientes de riesgo que reciban profilaxis. La detección de GM en lavado broncoalveolar de pacientes con sospecha de AI pulmonar también ha demostrado su utilidad diagnóstica, así como en líquidos estériles como el cefalorraquídeo.

- **Antígeno de glucano:** el β -D-3-glucano es un componente de la pared celular de una amplia variedad de hongos (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Candida* spp. y *P. jirovecii*), ausente en los hongos mucorales. Se detecta en suero y es un biomarcador prácticamente panfúngico no específico de ninguna micosis invasora concreta. Por ello, todo resultado positivo debe ser confirmado por otras técnicas micológicas para identificar la especie causal. Su sensibilidad y especificidad varían según la técnica utilizada. Además, existe escasa evidencia sobre su uso en población pediátrica.

2.3. Técnicas genéticas

La capacidad de detectar cantidades mínimas de ADN fúngico, independientemente de la viabilidad del microorganismo para crecer en cultivo, ofrece *a priori* la indudable ventaja de una mayor sensibilidad respecto al cultivo con-

vencional. Idealmente, las muestras sobre las que se aplican estas técnicas deberían provenir de una muestra estéril. En la actualidad existen técnicas comerciales para *Candida* spp., *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp. y mucorales. Su sensibilidad y especificidad son muy variables y actualmente hay escasa evidencia sobre su uso en Pediatría. Por su novedoso mecanismo y alta sensibilidad y especificidad, merece especial mención la T2MR para *Candida* spp., que ha demostrado prometedores resultados en población adulta, así como en un primer estudio pediátrico⁶.

3. CANDIDIASIS INVASIVA

La gran mayoría de las infecciones invasivas son causadas por *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Según las diferentes series, la mortalidad de pacientes pediátricos con candidemia se sitúa alrededor del 10-25%, alcanzando el 50% en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica. El neonato, debido a su inmadurez inmunitaria, es especialmente susceptible a la infección por *Candida*, siendo la infección por *C. albicans* la tercera causa más común de sepsis neonatal tardía. La mortalidad descrita es del 13-50% y es mayor en prematuros extremos y de muy bajo peso (< 1 000 g). **Los factores de riesgo** de la CI se resumen en la **Tabla 2**.

3.1. Presentación clínica

La infección invasiva por *Candida* spp. puede presentar múltiples manifestaciones clínicas, dependiendo del estado inmunitario del paciente y de la existencia de factores predisponentes, y puede estar limitada al

Tabla 2. Factores de riesgo de candidiasis invasiva

Factores de riesgo en el paciente pediátrico y neonatal:
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de catéter venoso central • Nutrición parenteral • Inmunosupresión 1.ª o 2.ª: pacientes con neoplasias hematológicas, enfermedad de injerto contra huésped gastrointestinal en trasplante de progenitores hematopoyéticos, neutropenia profunda y prolongada, corticoterapia prolongada, inmunodeficiencia primaria • Colonización previa • Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos > 7 días • Exposición a antibióticos de amplio espectro > 5 días • Ventilación mecánica > 48 horas • Cirugía abdominal mayor • Pancreatitis aguda • Transfusión de hemoderivados • Fallo renal y técnicas de reemplazo renal • Uso de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones • Diabetes mellitus
Factores de riesgo específicos del paciente neonatal:
<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad (en especial < 32 semana de gestación) • Bajo peso al nacimiento (en especial < 1 000 g) • Enterocolitis necrotizante • Corticoides posnatales • Retraso en el inicio del trofismo enteral > 3 días

torrente sanguíneo o afectar prácticamente a cualquier órgano. Las formas invasivas suelen debutar como síndrome febril con elevación de reactantes de fase aguda que no responden a antibioterapia empírica de amplio espectro. Los neonatos pueden presentar de forma característica hiperglucemia persistente y/o trombocitopenia, además de meningoencefalitis hematógena por *Candida* spp. También existe la candidiasis congénita, muy infrecuente y que puede adquirirse intraútero o por infección ascendente a través del canal de parto.

3.2. Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica (presentación clínica, pruebas de imagen) y el cultivo (sangre, fluidos estériles y muestras tisulares) y también en las pruebas de detección molecular. El hemocultivo sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de candidemia, pero presenta una sensibilidad de entre el 50-70%, que puede disminuir en casos de CI sin candidemia. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *Candida* spp. es una técnica complementaria que tiene como ventajas su alto valor predictivo negativo, la reducción del tiempo de respuesta con respecto al cultivo convencional y que permite identificar diferentes especies de *Candida* spp. Sus principales inconvenientes son la falta de estandarización y la imposibilidad de ofrecer datos de resistencia adquirida a antifúngicos.

3.3. Tratamiento de la CI

De forma general, el fármaco de elección para la CI es fluconazol. En los pacientes neutropénicos y/o que presenten inestabilidad hemodinámica, el tratamiento de elección es una equinocandina. Las equinocandinas no penetran adecuadamente al sistema nervioso central (SNC), por lo que, en caso de sospecha de afectación meníngea (fundamentalmente en neonatos), estará indicado el uso de anfotericina B liposomal. En los pacientes que presenten candidemia de brecha mientras reciben profilaxis antifúngica, se debe valorar cambiar de familia de antifúngico. La duración total del tratamiento en casos de candidemia aislada es de hasta 14 días desde el primer hemocultivo negativo. Se recomienda realizar estudio de extensión por el riesgo que comporta de lesiones a distancia, que incluya una evaluación del fondo de ojo en caso de clínica oftalmológica o

imposibilidad para referir alteraciones visuales, ecografía abdominal y ecocardiograma en caso de candidemia persistente o clínica sugestiva. Además, el estudio en el neonato con candidemia debe incluir la punción lumbar^{7,8}.

4. INFECCIONES POR HONGOS FILAMENTOSOS

4.1. Aspergilosis invasiva

Las especies patógenas más frecuentes son *Aspergillus fumigatus* (85%), *Aspergillus flavus* (5-10%), *Aspergillus niger* (2-3%) y *Aspergillus terreus* (2-3%). La infección se produce como consecuencia de la inhalación de esporas contenidas en el aire. Tienen una gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos ocasionando trombosis y necrosis isquémica, con la consecuente formación de cavidades. Pese al desarrollo de nuevos antifúngicos, la AI aún tiene una mortalidad atribuible del 20%, por lo que la prevención es la medida terapéutica más efectiva.

4.1.1. Grupos y factores de riesgo

Los pacientes con mayor riesgo de AI son aquellos con leucemia aguda mieloblástica y los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), de órgano sólido (sobre todo pulmón y corazón) y de terapia CAR-T. Los principales factores de riesgo son la neutropenia grave (< 500 neutrófilos/ mm^3) y prolongada (≥ 10 días), la disfunción cualitativa grave de los neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica) y el déficit de inmunidad celular en pacientes que requieren tratamientos inmunosupresores intensos (corticoides y anti-linfocito T).

4.1.2. Formas clínicas

La presentación clínica más frecuente es la pulmonar. Los síntomas iniciales son muy inespecíficos: fiebre, tos, crepitantes, dolor pleurítico. Más tardíamente, y muchas veces coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos, los pacientes pueden presentar hemoptisis. Otras formas clínicas de AI son la afectación rinosinusal y orbitaria, cerebral, cutánea y de tejidos blandos y formas diseminadas con afectación pulmonar, cerebral, cardíaca, renal, esplénica y gastrointestinal.

4.1.3. Diagnóstico

Dada la importancia del inicio precoz de un tratamiento antifúngico adecuado, se deben usar todos los recursos necesarios para obtener un diagnóstico correcto, entre ellos, pruebas de imagen, de laboratorio y de obtención de muestras microbiológicas (lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, punción percutánea guiada con tomografía computarizada). El diagnóstico definitivo se basa en el cultivo y la observación directa de estructuras fúngicas en muestras estériles en un paciente con signos y síntomas compatibles. Ya que la sensibilidad de los cultivos no es muy alta y, además, el crecimiento de *Aspergillus* spp. es lento, lo habitual es que se realice el diagnóstico de AI combinando la sospecha clínica y los resultados de técnicas complementarias. Dentro de las pruebas de laboratorio, la detección de GM en suero es la más sensible y específica para el diagnóstico de AI. Respecto a las pruebas de imagen, se recomienda el uso de tomografía torácica de alta resolución (TCAR), ya que la radiología simple es poco sensible. Los pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos, suelen presentar ha-

llazgos inespecíficos (condensaciones, nódulos) a nivel del parénquima pulmonar^{10,11}.

4.1.4. Tratamiento

En situaciones en las que no se dispone todavía del microorganismo causante de la infección o el diagnóstico de confirmación de IFI, existen dos estrategias de tratamiento:

- **Estrategia de tratamiento empírico:** inicio de tratamiento antifúngico en paciente con sospecha clínica de infección, sin una evidencia microbiológica (clásicamente, síndrome febril persistente > 4 días pese a tratamiento antibiótico en pacientes con factores de riesgo de IFI). Es necesario realizar lo más pronto posible el estudio diagnóstico exhaustivo para descartar/confirmar IFI.
- **Estrategia de tratamiento anticipado:** inicio de tratamiento antifúngico en pacientes con factores de riesgo, clínica compatible y biomarcadores positivos.

Aunque hay poca evidencia aún, en pacientes muy seleccionados podría optarse por la estrategia de tratamiento anticipado, que no ha mostrado diferencias en evolución en un estudio aleatorizado en niños¹². No obstante, para realizar un tratamiento de forma anticipada, es imprescindible la disponibilidad rápida de dichas pruebas, a fin de poder instaurar el tratamiento si es necesario de forma precoz. En caso de **tratamiento empírico**, el fármaco de elección en Pediatría es la **anfotericina B liposomal** a dosis de 5 mg/kg/día. Pese a que la caspofungina también tiene indicación en esta situación, su evidencia en monoterapia frente a IFI por hongo filamentosos es menor.

En caso de **tratamiento anticipado**, la elección del antifúngico dependerá de si el paciente recibe o no profilaxis antifúngica previa y del resultado del GM. En caso de pacientes que no reciban profilaxis antifúngica frente a hongos filamentosos, el **voriconazol endovenoso** es de primera elección, especialmente en caso de GM positivo. Su uso está aprobado únicamente en mayores de dos años. Es fundamental monitorizar las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante todo el tratamiento, ya que es un fármaco con una importante variabilidad interpersonal e intrapersonal y con múltiples interacciones y toxicidades¹³. En pacientes menores de dos años o que reciban profilaxis antifúngica con azoles, se debe valorar cambiar de familia de antifúngico para el tratamiento anticipado y por ello el fármaco de elección es la **anfotericina B liposomal endovenosa** (3-5 mg/kg/día).

La duración del tratamiento antimicótico de la AI no está bien definida. En general, las guías recomiendan que el tratamiento se prolongue durante un mínimo de 6-12 semanas. En pacientes inmunodeprimidos, se deberá mantener el tratamiento antimicótico supresor mientras dure la inmunosupresión y hasta que las lesiones se resuelvan.

4.2. Mucormicosis

La mucormicosis (o zigomicosis) es una enfermedad infrecuente, generalmente caracterizada por su tendencia a la rápida vascularización e invasión de tejidos. La forma de presentación más frecuente es la rinocerebral, seguida de pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. El diagnóstico de mucormicosis se realiza en la mayoría de los casos en base a los hallazgos histopatológicos en tejido afecto, ya que el

cultivo es poco sensible. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal (5-10 mg/kg/día), siendo una alternativa posaconazol. Cabe destacar que, aunque actualmente no tiene aprobación pediátrica, en adultos se considera isavuconazol un fármaco alternativo en caso de intolerancia a anfotericina B liposomal¹⁴.

4.3. Hongos filamentosos emergentes

El incremento del número de pacientes de riesgo que reciben profilaxis antifúngica ha contribuido al aumento de infecciones causadas por *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y hongos dematiáceos. *Fusarium* spp. presenta característicamente lesiones cutáneas y de tejidos blandos. *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*, así como los hongos dematiáceos, originan infecciones locales (senos, pulmones o piel) o diseminadas con tendencia a invadir el SNC.

Dada la resistencia frecuente a los fármacos antifúngicos, en este tipo de infecciones es especialmente importante la exéresis quirúrgica, así como la reversión de la inmunosupresión¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donnelly JP, Chen SH, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, *et al.* Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-76.
2. Saavedra CH, Canteros C, Cantón E, Camacho G, Quindós G, Patiño J, *et al.* En: Aproximación clínico-diagnóstica en la enfermedad fúngica invasora. 2.ª ed. Editorial Pilar Rivas, Pfizer S.L.U.; 2016.
3. 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;63:1340-8.
4. De Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, Merkus PJFM, de Vries AHC, Hop VCI, *et al.* Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:789-96.
5. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, *et al.* 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-69.
6. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: overview of available data and clinical implications. *J Fungi (Basel).* 2018;4(2):45.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
8. Ferreras-Antolín L, Sharland M, Warris A. Management of invasive fungal disease in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(Suppl 1):S2-S6.
9. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guidelines: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1096-113.
10. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice

Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-60.

11. García J, Cruz O, Mintegui S, Moreno JM. Aspergilosis. En: Cruz M. *Manual de Pediatría*. 4.ª ed. Madrid: Ed. Ergon; 2020.
12. Santolaya ME, Álvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, *et al*. Efficacy of preemptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2860-6.
13. Valle-T-Figueras JM, Renedo Miró B, Benítez Carabante MI, Díaz-de-Heredia C, Vima-Bofarull J, Mendoza-Palomar N, *et al*. Voriconazole use in children: therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6):456.
14. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, *et al*. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-21.
15. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, *et al*. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):e246-57.