



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

e Infecciones fúngicas invasivas emergentes

F. Álvarez^{a,*}, C. Figueras^b, E. Roselló^c y en representación del Grupo de Trabajo de Infecciones Fúngicas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

^aServicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^bUnidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cServicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 26 de febrero de 2010; aceptado el 15 de abril de 2010

Disponible en Internet el 1 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Infección fúngica invasiva;
Infección fúngica diseminada;
Pacientes con compromiso inmunológico;
Terapia antifúngica

Resumen

La frecuencia y diversidad de las infecciones fúngicas ha cambiado en los últimos 25 años. La aparición de hongos menos frecuentes pero con importancia médica está aumentando y ahora son más los niños en riesgo al añadirse procesos médicos predisponentes como los debidos al cáncer, principalmente neoplasias malignas hematológicas, trasplantes de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos (TPH), tratamientos inmunosupresivos, neutropenias prolongadas e inmunodeficiencias de células T. Entre las infecciones por hongos, fusariosis y feohifomicosis (hongos dematiáceos) están siendo comunicadas con más frecuencia en este grupo de pacientes.

Para tratar con éxito estas desafiantes infecciones es prioritario que pediatras y subespecialistas se mantengan informados sobre el diagnóstico oportuno y óptimo y así como de las opciones terapéuticas. Al contrario que otras micosis más frecuentes que causan enfermedad en humanos, no hay disponibilidad de pruebas diagnósticas simples antigénicas o serológicas para detectar estos microorganismos en sangre o tejidos.

En pacientes neutropénicos y en receptores de trasplantes, el pronóstico de estas infecciones fúngicas diseminadas y a menudo refractarias es particularmente malo por lo que se requiere un tratamiento precoz y agresivo. Por desgracia no existen guías o protocolos que esbozen la elección más óptima del tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas pediátricas y por otro lado hay pocas referencias disponibles que permitan comparar los diversos agentes antifúngicos en niños con sospecha probable o probada infección fúngica invasiva. Las opciones de tratamiento se basan principalmente en algunas guías de adultos donde se comenta el tratamiento de estos hongos emergentes, poco frecuentes e importantes en niños. A pesar de esta insuficiente disponibilidad de estudios clínicos sobre el tratamiento y el mal pronóstico, las opciones terapéuticas de las infecciones fúngicas invasivas han aumentado con el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos de mejor tolerancia y mayor espectro de actividad.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: fernanalvez@hotmail.com (F. Álvarez).

KEYWORDS

Invasive fungal infection;
Fungal disseminated infection;
Immunocompromised patient;
Antifungal therapy

La epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la fusariosis y feohifomicosis (hongos dematiáceos) se revisan en este artículo.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Emerging invasive fungal infections**Abstract**

The frequency and diversity of invasive fungal infections has changed over the last 25 years. The emergence of less common, but medically important fungi has increased, and the children at risk has expanded, with the inclusion of medical conditions such as cancer, mainly haematological malignancy or stem cell transplant, immunosuppressive therapy, prolonged neutropenia, and T-cell immunodeficiency. Among mould infections, fusariosis and phaeohyphomycosis (Dematiaceous fungi) have been increasingly reported in this group of patients.

To successfully manage these challenging infections, it is imperative that paediatricians and sub-specialists remain aware of the optimal and timely diagnosis and therapeutic options. Unlike other common mycoses that cause human disease, there no simple antigen or serological tests available to detect these pathogens in tissue or blood.

The outcome for these disseminate, and often refractory fungal infections in neutropenic patients and transplant recipients remains extremely poor, requiring early and aggressive therapy. Unfortunately there are no guidelines outlining the choices for optimal therapy in the treatment of paediatric invasive fungal infections do not exist, and on the other hand are limited paediatric data available comparing antifungal agents in children with proven, probable or suspected invasive fungal infection. The options for treatment rest mainly on some adult guidelines that comment on the treatment of these emerging and uncommon important fungi in children. Despite the sparse clinical trials available on treatment and its poor outcome, options for treatment of invasive fungal infections have increased with the advance of new antifungal agents, with improved tolerability and increased range of activity.

The epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of fusariosis and phaeohyphomycosis are discussed in this article.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Fusariosis**Introducción**

Fusarium spp es un hongo filamentoso de hifas hialinas no pigmentadas cuya infección se engloba dentro de las hialohifomicosis. *Fusarium spp* se aísla fácilmente en el suelo, en el agua, y es también parte de las biocapas acuáticas. Se ha aislado en la garganta de población sana y también puede colonizar el saco conjuntival sobre todo en ojos enfermos. *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme* son las 3 especies que causan con más frecuencia infección en humanos no siendo fácil su identificación (pudiendo precisar métodos moleculares). Está considerado cada vez más como una causa de infección fúngica invasiva en pacientes neutropénicos y en aquellos sometidos a trasplantes produciendo un espectro amplio de enfermedad que va desde la infección superficial, a la invasión localizada y hasta la forma diseminada, según el estado inmune del huésped^{1,2}. Estos tipos de compromiso inmunológico son:^{1,3,4}

- Neoplasias malignas hematológicas, neutropenias prolongadas e inmunodeficiencias de células T.
- Enfermedad injerto contra huésped particularmente en trasplantes de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos (TPH), trasplante de órganos que contienen células linfoides, donantes de compatibilidad no relacionadas, tratamientos con altas dosis de corticosteroides. Los receptores de TPH pueden presentar incluso una fusariosis tardía de semanas o meses, después de la recuperación de los neutrófilos. En los de trasplante de órganos sólidos la infección suele ser más localizada, con presentación clínica tardía tras el trasplante (más de 9 meses) y posiblemente con mejor pronóstico⁵.
- Los anteriores procesos y por colonización fúngica si se produce una disrupción secundaria de la piel (quemaduras, lesiones traumáticas, colocación de catéteres, infección de onicomycosis con celulitis)⁶.
- En pacientes infectados VIH las infecciones por *Fusarium spp*, son raras y si suceden es ya con una malignidad concomitante⁷.

En estos casos de inmunodepresión, la puerta de entrada principal de la infección es la vía aérea y a continuación la piel lesionada y membranas mucosas. Se ha demostrado que los sistemas de agua de los hospitales como las duchas,

pueden ser un reservorio al permitir la dispersión a la vía aérea de las esporas y su transmisión al huésped con compromiso inmunológico⁸.

Presentación clínica

- La fusariosis invasiva se manifiesta más habitualmente como una enfermedad diseminada siendo un hecho característico la fungemia con una alta frecuencia de hemocultivos positivos (40–60% de casos). Los pacientes suelen presentar mialgias y fiebre persistente que no responde a un tratamiento antibiótico y antifúngico empírico². La fungemia es más habitual sin neutropenia que en los neutrópicos, pero cuando se asocian otros signos de infección, sucede más en pacientes con neutropenia importante (menos de 100/mm³) y prolongada de más de 10 días y que presentan simultáneamente lesiones cutáneas, con o sin afectación del pulmón o senos paranasales¹. Casi cualquier órgano está en riesgo de afectarse pero el más frecuente es la piel (70–90%) seguido por el pulmón y los senos maxilares (70–80%)².
- Lesiones cutáneas (en 60–70% de pacientes). Frecuentemente dolorosas, dispersas, al principio máculas con una palidez central en diana que progresan a nódulos con necrosis central parecidas a ectima gangrenoso y con un borde fino eritematoso y más raramente con aparición de alguna bulla. Todas estas lesiones se localizan en cualquier parte del cuerpo, con preferencia en las extremidades y evolucionan rápidamente en unos pocos días pudiendo observarse en diferentes estadios¹. Es muy típica la presencia de lesiones en las zonas de venopunción. También estas lesiones suelen avanzar afectando el tejido celular subcutáneo, fascia y músculo provocando fascitis y miositis muy importantes.
- Neumonía. Los signos y síntomas son inespecíficos siendo frecuente la fiebre, tos seca, dolor pleurítico en «punta de costado» y una respiración entrecortada. Los hallazgos más característicos en la radiología son las imágenes de infiltrados pulmonares y también los nódulos, la afectación intersticial e incluso cavitaria.
- Otras formas de presentación aunque más raras, son sinusitis con una mayor tendencia a celulitis periorbitaria o paranasal, celulitis en el punto de disrupción de la piel, miositis, infección del sistema nervioso central y endoftalmítis. Esta última, en el niño con compromiso inmunológico se debe a una invasión hematógena. Los pacientes presentan disminución de la agudeza visual, sensibilidad a la luz, dolor ocular, quemosis, edema palpebral, y edema de conjuntiva bulbar. Los niños con fungemia que están debilitados tienen riesgo de una endoftalmítis endógena presentando además de los síntomas anteriores, hipopion, una corioretinitis en el fondo de ojo, inflamación grave del vítreo con vasculitis subyacente⁹.
- La más frecuente presentación clínica de la enfermedad diseminada es una combinación de lesiones cutáneas y fungemia con cultivos positivos con o sin afectación pulmonar o sinusal.

Diagnóstico

Se precisa un índice alto de sospecha en pacientes con inmunodepresión grave, con la clínica referida, así como con algún otro factor de riesgo como paroniquia o presencia de lesiones cutáneas de morfología diferente. La confirmación diagnóstica requiere el aislamiento de *Fusarium spp* en muestras clínicas obtenidas de sangre, de aspirados bronquiales, esputos, lavado broncoalveolar, de biopsias de las lesiones cutáneas y del pulmón. Las lesiones en piel son un punto de partida importante pues en muchos casos anteceden la fungemia.

- Aislamiento de *Fusarium spp* en sangre y cultivos de las muestras de biopsia. Los hemocultivos son positivos en un 40% de pacientes y hasta un 60% si existen lesiones cutáneas diseminadas². El cultivo es clave debido a la similitud entre todos los miembros de la familia hialohifomicosis a la que pertenece *Fusarium* y además por las diferentes sensibilidades de estos microorganismos a los medicamentos antifúngicos disponibles.
- El examen histopatológico muestra la presencia de hifas ramificadas de hialina septadas no pigmentadas y que invaden la piel y se extienden a los vasos sanguíneos, con trombosis y necrosis en pacientes con lesiones metastásicas¹⁰. Las técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes policlonales y otras como hibridación *in situ*, permiten distinguir *Fusarium* de otros hongos.
- Técnicas moleculares por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estudios recientes muestran unos resultados prometedores para el diagnóstico precoz.

Tratamiento

- 1) *Fusarium spp*, son relativamente resistentes a muchos medicamentos antifúngicos. Cuando se testan frente a anfotericina B *in vitro*, muchos aislamientos tienen una concentración mínima inhibitoria más alta que *Aspergillus spp*. Son también totalmente resistentes a itraconazol y fluconazol. Tanto voriconazol como posaconazol presentan actividad frente a muchos *Fusarium spp* aunque los resultados *in vitro* dependen de la especie cultivada y el método de cultivo utilizado. Así, *Fusarium solani*, la especie más frecuente en infecciones de pacientes con compromiso inmunológico, es resistente a posaconazol. Antifúngicos como caspofungina, micafungina y anidulafungina carecen de actividad contra este microorganismo y sin embargo existen estudios que demuestran sinergia entre algunas equinocandinas y formulaciones lipídicas de anfotericina B, frente a *Fusarium spp*^{11,12}. Una vez aislado e identificado, se administra el antifúngico más activo a la dosis más alta tolerable. La pauta de tratamiento más efectiva no está muy bien definida debido a que no se disponen esquemas de tratamiento bien controlados ya que el pronóstico depende mucho de la situación inmune del paciente. Se propone anfotericina B liposómica asociado a voriconazol. Este último ha sido estudiado en el tratamiento de las fusariosis invasivas en adultos con unas tasas de eficacia de 45,5–66% pero su éxito terapéutico no es una garantía^{1,13,14}. Posaconazol tiene actividad *in vitro* contra *Fusarium spp*, aunque *F. solani* muestra concentraciones

mínimas inhibitorias (CMI) más altas¹. Se ha utilizado en el tratamiento de rescate de pacientes (algunos menores de 14 años) con fusariosis diseminada refractaria o con intolerancia a otros antifúngicos, con una respuesta parcial o completa en torno al 48%¹⁵.

- 2) Desbridamiento o resección de los tejidos infectados, es una recomendación general. Como es obligado en toda fungemia, debe llevarse a cabo la retirada del catéter si se demuestra que la infección está relacionada al mismo.
- 3) Medidas para disminuir el estado de inmunodepresión

Pronóstico

La fusariosis diseminada es una enfermedad de compromiso vital y en los pacientes con inmunodepresión especialmente los sometidos a TPH, la mortalidad se estima en 50–80% sobre todo si hay neutropenia persistente y/o tratamiento con corticosteroides, enfermedad diseminada y compromiso pulmonar. La supervivencia está en clara relación con la recuperación del recuento de neutrófilos pero las lesiones cutáneas diseminadas son un indicador de mal pronóstico en pacientes sin neutropenia^{2,16}.

Prevención

Debido al mal pronóstico de estas infecciones sobre todo en la forma diseminada es decisivo tomar medidas para evitar su adquisición y en lo posible mejorar el estado inmune del paciente. También a aquellos niños que van a recibir terapias inmunosupresoras muy agresivas se les debe realizar una exploración detallada de su piel antes de comenzar dichos tratamientos para identificar zonas de lesiones tisulares (erosiones, heridas...) con los cultivos y/o biopsias (si procediese) apropiados. Los niños con inmunodepresión grave y con zonas de piel lesionada o en riesgo, evitarán la exposición a *Fusarium spp* ambiental como por ejemplo el agua de grifo o utilizando baños con esponja y evitando la ducha (riesgo de aerosolización). La limpieza esmerada de superficies húmedas o salpicadas por el agua en unidades de trasplantados (suelos de cuartos de baño...), disminuye de forma significativa la concentración en el aire de estos hongos².

Si es posible, se deben aplicar aquellas medidas que mejoren la inmunodepresión, en pacientes con una historia anterior de infección por *Fusarium*, como una reducción o interrupción de medicamentos inmunosupresores y acortando la duración de la neutropenia. La utilización de tratamientos con agentes inmunomoduladores parece justificada dado el mal pronóstico de estas infecciones con un la intención de mejorar la respuesta inmune del paciente pues con la activación de los polimorfonucleares y los monocitos/macrófagos por estos mediadores inmunes, se aumenta la inhibición y muerte *in vitro* de muchos hongos, entre ellos *Fusarium*¹⁷.

Feohifomicosis o infecciones por hongos dematiáceos

Introducción

Los hongos dematiáceos tienen en común la presencia de una pigmentación oscura de su pared celular similar a la

melanina que da lugar a colonias de color negro oliváceo u oscuro en cultivo (hongos negros). Se encuentran en el suelo, aire, plantas y restos orgánicos y causan una variedad de infecciones de compromiso vital conocidas como feohifomicosis. También son agentes etiológicos de cromomicosis y del micetoma eumicótico. Aunque se han comunicado infecciones invasivas en personas inmunocompetentes, tienen una mayor y especial incidencia en pacientes con inmunodepresión, siendo la forma más grave la infección del sistema nervioso central así como otras manifestaciones de enfermedad diseminada^{3,18}. Evidentemente los pacientes susceptibles de infección invasiva son aquellos con un compromiso del sistema inmune relacionado con el cáncer, trasplante de órganos y tratamiento inmunosupresor o infección VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), que presentarían unas manifestaciones clínicas compatibles con infección fúngica.

Los hongos dematiáceos que producen con más frecuencia feohifomicosis son: *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Cladosporium*, *Cladiophialophora*, *Exophiala*, *Phialophora*, *Wangiella*, y *Alternaria* y el número de especies documentadas aumenta a medida que incrementan los casos de inmunodepresión con sus terapias correspondientes. Un factor de la virulencia de estos hongos es la presencia de melanina en la pared celular así como el neurotropismo de algunas especies.

Presentación clínica

Las diversas especies pueden mostrar una especial predilección por diferentes órganos y condicionar su variable expresividad clínica, teniendo en cuenta que en el paciente inmunodeprimido la tendencia a la afectación multiorgánica suele ser lo habitual.

- **Infección del sistema nervioso central (SNC).** Es la forma más frecuente de enfermedad invasiva. Tanto por invasión hematógena desde un foco inicial subclínico como por extensión desde los senos paranasales próximos o extensión directa por traumas o heridas penetrantes. Muchos pacientes con feohifomicosis cerebral presentan una cefalea indolente, febrícula no obligada, signos focales neurológicos y convulsiones debidos a la formación de abscesos. Las pruebas de neuroimagen suelen mostrar una lesión hipodensa generalmente en lóbulo frontal o parietal aunque también se pueden presentar lesiones múltiples¹⁹.
- **Lesiones subcutáneas.** En forma de quistes o lesiones papulosas aisladas en zonas expuestas del cuerpo que en los pacientes con compromiso inmunológico tienen el riesgo de diseminarse rápidamente con una evolución de lesiones escamosas, costrosas o úlceras.
- **Sinusitis.** Síntomas prolongados como dolor localizado en puntos sinusales y/o proptosis que no responden a los antibióticos y sobre todo en pacientes con pólipos nasales y rinitis alérgicas. Incluso puede presentarse una pérdida de visión brusca por una compresión del nervio óptico³. Las pruebas de imagen como la TC y RM detallan muy bien el daño sinusal
- **Neumonía.** Síntomas y signos respiratorios compatibles en relación a una consolidación pulmonar o a lesiones

endobronquiales o bien sin una clínica muy evidente por nódulos pulmonares solitarios.

- **Infección diseminada.** Con o sin lesiones cutáneas y pulmonares. Los hemocultivos son positivos en más de la mitad de los casos, en contraste a otras infecciones fúngicas invasivas²⁰.

Diagnóstico

Examen directo y cultivo micológico. No existen técnicas de biología molecular comercializadas que permitan realizar el diagnóstico etiológico de este tipo de hongos a partir de las muestras clínicas, de modo que el diagnóstico se sigue basando en el cultivo micológico convencional. En el caso de las infecciones diseminadas por este tipo de hongos el hemocultivo puede ser muy rentable, siendo positivo hasta en el 50% de los casos. Este tipo de hongos tiene un crecimiento relativamente rápido (3–7 días) y las colonias presentan la coloración negra característica que permite una identificación presuntiva rápida. Para su identificación definitiva se utilizan tinciones y contrastes que permiten estudiar su morfología y esporulación características en microscopía óptica. Si es necesario, en este punto nos podemos ayudar de las técnicas moleculares que nos llevan a la identificación a nivel especie (técnicas de secuenciación)²¹.

El examen histopatológico de las muestras obtenidas (biopsias y/o abscesos, lavado brocoalveolar) también son de ayuda en el diagnóstico presuntivo de la infección por un hongo pigmentado: observación de hifas septadas y ramificadas con diámetros irregulares de apariencia marrón oscuro tras las tinciones de hematoxilina y eosina. En los estadios muy precoces de la infección puede faltar esta tinción tan característica y cuando las hifas no tienen pigmento son necesarias tinciones especiales (Fontana-Masson) para melanina²². Las lesiones varían histológicamente aunque suelen presentar como piogranulomas con un centro purulento rodeado por células linfomonocitarias, macrófagos y células gigantes multinucleadas³.

Tratamiento

- Anfotericina B liposomal tiene una acción fungicida rápida y en general buena actividad contra muchos dematiáceos de interés clínico²³.
- Antifúngicos triazólicos de amplio espectro antifúngico como itraconazol, voriconazol y posaconazol. Los 2 primeros poseen la actividad más consistente contra los hongos dematiáceos y casi todos los datos más recientes *in vitro* incluyen itraconazol, aunque este fármaco suele reservarse para profilaxis, prefiriéndose para el tratamiento voriconazol o posaconazol, en combinación con anfotericina B. Las CMI para este grupo de hongos son $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$, siendo ligeramente más altas para voriconazol aunque sin un claro significado clínico. Las referencias de CMI con posaconazol son más limitadas. Dada la falta de datos clínicos comparativos sobre todo en niños, la decisión sobre cuál triazólico debe ser utilizado en una situación particular, es en gran parte empírica.
- Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) tienen en el momento actual un papel limitado

en el tratamiento de estos hongos aunque algunas especies son susceptibles²⁴.

- Terbinafina. Su espectro de actividad *in vitro* incluye un amplio número de hongos que pueden causar infecciones graves (hongos hialinos, hongos dematiáceos y hongos dimórficos). Por otro lado se han realizado estudios *in vitro* de sinergia entre terbinafina e itraconazol o voriconazol frente a determinadas especies de hongos pertenecientes a este grupo obteniéndose buenos resultados^{25,26}.

Tratamiento según presentación clínica:

- **Feohifomicosis cerebral.** Tiene una elevada tasa de mortalidad por lo que es preciso un tratamiento precoz y agresivo. La propuesta de tratamiento es con resección quirúrgica completa del absceso o con la aspiración guiada por TC (dependiendo de cada caso), y pauta con anfotericina B liposomal más un antifúngico triazólico como voriconazol. Una vez que se consigue una buena respuesta clínica se interrumpe la anfotericina B liposomal y se continúa con el triazólico elegido durante un tiempo nunca inferior a 6 meses (6–24 meses). Con este tratamiento la supervivencia de esta infección ha mejorado y es alrededor de un 50% en 2 años²⁷.
- **Infección diseminada.** Tiene muy mal pronóstico. No hay un régimen antifúngico específico que mejore la supervivencia en esta situación. A pesar de utilizar tratamientos con diversas combinaciones de itraconazol, voriconazol, posaconazol, equinocandinas y anfotericina B, la mortalidad documentada es muy alta (>70%)²⁰.
- **Lesiones subcutáneas.** El tratamiento no está estandarizado. Evidentemente debe realizarse una amplia limpieza quirúrgica, acompañada de tratamiento endovenoso con anfotericina B liposomal y voriconazol.

Siempre que sea posible el tratamiento establecido deber estar complementado con aquellas medidas que permitan disminuir el estado de inmunodepresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infec Clin N Am.* 2006;20:563–79.
2. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(S 1):65–75.
3. Walsh TJ, Groll A, Hiemez J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:485–665.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Lawrence C. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:909–17.
5. Lionakis MS, Kontoyannis DP. *Fusarium* infections in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1237–40.
6. Smith M, McGinnis MR. *Fusarium* sporodochia on cutaneous wounds. *Med Mycol.* 2005;43:83–6.

7. Guarro J, Nucci M, Akiti T, Gene J. Mixed infection caused by two species of *Fusarium* in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3460–2.
8. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Muller FM, et al. Fusariosis and pathogenic *Fusarium* species in a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mould infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1871–8.
9. Biglan AW, Jenson HB. Endophthalmitis. En: *Pediatric Infectious Diseases, Principles and practice*. 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002; p. 1074–9.
10. Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell WA. Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium*, *Paecilomyces* and *Acremonium* species by histopathology. *Am J Clin Pathol*. 1998;109:45–54.
11. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH. In vitro activities of investigational triazoles against *Fusarium* species: effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3298–300.
12. Linares MJ, Charriel G, Solis F, Rodriguez F, Ibarra A, Casal M, et al. Susceptibility of filamentous fungi to voriconazole tested by two microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2005;43:250–3.
13. Perfect J. In vitro activities of investigational triazoles against *Fusarium* species: effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supl 6):S401–8.
14. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JG. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses*. 2007;50:227–31.
15. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Cocoran G, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy or other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1398–403.
16. Nucci M, Anaisse EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98:315–9.
17. Abzug MJ, Walsh TJ. Interferon- and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:769–73.
18. Castón-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32: S103–9.
19. Revankar SG, Sutton D, Rinaldi M. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38:206–16.
20. Varkey JB, Perfect JR. Rare and emerging fungal pulmonary infections. *Sem Resp Crit Care Med*. 2008;29:121–31.
21. Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1033–41.
22. Rinaldi MG. Phaeohyphomycoses. *Dermatol Clin*. 1996;14: 147–53.
23. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheedan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia*. 2001;150:101–15.
24. Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:609–20.
25. Ryder NS. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. *Mycoses*. 1999;42(Supl 2):115–9.
26. Mc Ginnis MR, Pasarell L. In vitro evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi. *Med Mycol*. 1998;36:243–6.
27. Cox GM. Central nervous system infections due to dematiaceous fungi (cerebral phaeohyphomycosis). En Kauffman CA (Ed) *UpToDate*. www.uptodate.com. Acceso Diciembre 2009.