

Susceptibilidad a los antifúngicos de uso sistémico de aislamientos clínicos de *Fusarium solani* asociados a potenciales fusariosis invasivas diseminadas

Allan Ignacio Valverde-Vindas,^{1,*} Ingrid Salas-Campos,¹ Daniela Jaikel-Viquez.¹

¹Sección de Micología Médica, Departamento de Microbiología e Inmunología Clínica, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Sede Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Brenes, San Pedro, Costa Rica.

Rev Panam Enf Inf 2021; 4(1):e6.

Received 3 April 2019 - Accepted 28 April 2020.

Copyright © 2021 Valverde-Vindas et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Resumen

Introducción: *Fusarium solani* es considerado un hongo oportunista emergente, para el cual se ha descrito la diseminación sistémica a partir de onicomicosis, causando un aumento en la incidencia de las fusariosis sistémicas con mortalidades que exceden el 70% en pacientes con inmunosupresión severa. **Métodos:** Se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana frente a anfotericina B y voriconazol de 28 aislamientos de *F. solani*, obtenidos a partir de muestras de uñas que fueron depositados en la Micoteca de la Sección de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica, en el período 2004-2012, según el método de referencia de microdilución en caldo para hongos filamentosos "M38-A" del CLSI. **Resultados:** El voriconazol presentó mayor actividad antifúngica, con 82,14 % de los aislamientos considerados resistentes (CMI ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$) y el 17.86% considerados como sensibles dependientes de dosis (CMI = 2 $\mu\text{g/mL}$). La anfotericina B tuvo la menor actividad antifúngica con 100% de los aislamientos analizados consideradas resistentes (CMI $\geq 2\mu\text{g/mL}$). **Conclusiones:** Se recomienda el uso de voriconazol para el tratamiento de la fusariosis invasiva diseminada con focos de infección superficial, así como revertir la inmunosupresión siempre que sea posible, tratar de evitar las infecciones nosocomiales transmitidas por el aire o agua, y de manera particular evaluar y tratar cuidadosamente las lesiones cutáneas, particularmente onicomicosis.

Palabras clave: Fusariosis, *Fusarium solani*, anfotericina B, voriconazol, onicomicosis.

Antifungal susceptibility to systemic treatments of clinical isolates of *Fusarium solani* associated with potential invasive disseminated fusariosis

Abstract

Introduction: *Fusarium solani* is considered as an emerging opportunistic fungus, the systemic dissemination from onychomycosis has been described for this microorganism, causing increases in the incidence of systemic fusariosis with mortalities exceeding 70% in patients with severe immunosuppression. **Methods:** The antimicrobial susceptibility to amphotericin B and voriconazole of 28 isolates of *F. solani* from nail samples was evaluated according to the reference method of microdilution in broth for filamentous fungi "M38-A" of the CLSI. That isolates were deposited in the fungal collection of the Medical Mycology Section of the University of Costa Rica, between 2004-2012. **Results:** Voriconazole showed greater antifungal activity, with 82.14% of the isolates considered resistant (MIC ≥ 4 $\mu\text{g} / \text{mL}$) and 17.86% considered as dose-dependent sensitive (MIC = 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$). Amphotericin B had the lowest antifungal activity with 100% of the analyzed isolates considered resistant (MICs $\geq 2\mu\text{g} / \text{mL}$). **Conclusion:** The use of voriconazole is recommended for the treatment of disseminated invasive fusariosis with superficial foci, as well as reversing immunosuppression whenever possible, trying to avoid nosocomial infections transmitted by air and water and in particular to carefully evaluate and treat skin lesions, particularly onychomycosis.

Keywords: Fusariosis, *Fusarium solani*, amphotericin B, voriconazole, onychomycosis.

Introducción

La onicomicosis es un problema médico insidioso, dado que la mayoría de los pacientes acuden en busca de tratamiento sólo cuando el plato ungueal se encuentra severamente alterado. Muchas personas viven con el hongo en sus uñas ingenuamente, ya que este no representa un padecimiento debilitante y la distinción entre onicomicosis y otros padecimientos a la hora de realizar un diagnóstico clínico, es notoriamente pobre. Esto aunado a la numerosa cantidad de falsos positivos y

falsos negativos obtenidos en el diagnóstico de laboratorio asociados al escaso entendimiento de la naturaleza de los organismos causales [1].

En Costa Rica, *Fusarium sp.* es el agente etiológico más frecuente entre los hongos filamentosos no dermatofitos aislado a partir de las uñas de los pies, produciendo un cuadro de tipo distal-lateral-subungueal y totalmente distrófico [2]. Este hongo tiene la capacidad de infectar plantas, producir micotoxicosis tras la ingesta de alimentos contaminados [3] y de causar un amplio

espectro de infecciones en humanos, desde superficiales en piel, uñas y córnea, hasta infecciones invasivas localizadas y sistémicas [4]. Las infecciones invasivas en humanos inmunocompetentes son extremadamente raras, sin embargo, en individuos inmunocomprometidos se presentan principalmente en pacientes con neutropenia [4], con malignidades hematológicas y en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas [5]. Recientemente se ha considerado a *Fusarium* sp. como un hongo oportunista emergente, llevando a óbito hasta un 70% de pacientes con inmunosupresión severa [6]. Por lo tanto, la fusariosis sistémica se ha convertido en una de las micosis invasivas más devastadoras [5] causando neumonías, lesiones epiteliales metastásicas e incluso fungemias [7]; siendo los agentes etiológicos involucrados con mayor frecuencia *Fusarium solani*, *Fusarium verticillioides* y *Fusarium oxysporum* [8]. Además, en el 2007 se describió un aumento de la diseminación sistémica de estos agentes a partir de onicomiosis, causando un aumento del 66,7% de las fusariosis sistémicas en el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Río de Janeiro, de Brasil [5,7], por lo que se sugiere que en pacientes inmunosuprimidos es necesario estudiar los posibles nichos colonizados, ya sea transitoriamente o donde el hongo se haya establecido como agente infeccioso [1,9].

Fusarium es uno de los hongos más resistentes a los antifúngicos disponibles (8), ha mostrado ser intrínsecamente resistente a los fármacos inhibidores de la síntesis de β -glucanos, como la caspofungina. Sin embargo, las diferentes especies muestran patrones de susceptibilidad distintos, por ejemplo, *F. solani*, en general, tiende a ser resistente a todos los antifúngicos, mientras que *F. verticillioides*, muestra concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) altas para 5-fluorocitosina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol y posaconazol y relativamente bajas para anfotericina B, voriconazol y natamicina [6,10–12].

El presente trabajo pretende evaluar la susceptibilidad de aislamientos clínicos de *F. solani* a los tratamientos de uso sistémico disponibles en el sistema de salud pública de Costa Rica; mediante la determinación in vitro de la CMI por el método de microdilución en caldo empleando el protocolo estandarizado del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

Materiales y Métodos

Descripción de la muestra

Se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana de 28 aislamientos de *F. solani*, obtenidos a partir muestras de

uñas que fueron depositados en la Micoteca de la Sección de Micología Médica de la Universidad de Costa Rica, durante el periodo comprendido entre los años 2004-2012. El material biológico fue mantenido en tubos con agar Sabouraud glucosado (ASG) y agar papa dextrosa (APD) a temperatura ambiente (20-30°C).

Control de calidad

Como controles para los estudios de susceptibilidad se emplearon las siguientes cepas control de la *American Type Culture Collection* (ATCC): *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Fusarium solani* ATCC 36031. Se utilizaron estos controles, porque son cepas que tienen una CMI conocida y lo que se desea es garantizar que la concentración de antifúngico que hay en cada pocillo, sea la correcta.

Pruebas de sensibilidad a los antifúngicos

La CMI de los aislamientos se determinó según el método de referencia de microdilución en caldo para hongos filamentosos “M38-A” del CLSI [13]. Se preparó una solución madre de cada antifúngico: anfotericina B 1 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Royal Pharm, Hangzhou, China) y voriconazol 1 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Royal Pharm, Hangzhou, China); utilizando como diluyente dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo, Estados Unidos). A partir de la solución madre, se preparó una serie de diluciones a una concentración 100 veces superior a la concentración final deseada, utilizando DMSO como diluyente. En seguida se realizó una dilución 1/50 transfiriendo 200 μL de cada dilución a un tubo con 9,8 mL de RPMI 1640 (de las siglas en inglés de *Roswell Park Memorial Institute*, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos), con lo que la concentración de antifúngico fue dos veces mayor que la concentración final deseada. Se procedió a preparar las microplacas colocando 100 μL por pocillo del contenido de cada dilución. Las concentraciones finales fueron: 0,03-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para anfotericina B y 0,03-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para voriconazol.

Para preparar el inóculo de los aislamientos de *F. solani*, se partió de un subcultivo en APD incubado a temperatura ambiente por 3 semanas. Se realizó una suspensión de conidias en solución salina estéril 0,85 %. La concentración de esporas se determinó utilizando una cámara de recuento celular tipo Neubauer (Hausser Scientific, Horsham, PA, USA) y se estandarizó a $1 - 5 \times 10^6$ UFC/mL, luego se diluyó 1/50 en RPMI 1640. Para preparar el inóculo de las cepas control, se utilizaron subcultivos de 24 horas en ASG incubados a temperatura ambiente. Se hizo una suspensión de levaduras, y se

ajustó a una densidad óptica de 0,5 McFarland en solución salina estéril 0,85%. Esta suspensión tenía una concentración aproximada de $1 - 5 \times 10^6$ UFC/mL. Posteriormente, se realizó una dilución 1/1 000 con RPMI 1640 (concentración $1 - 5 \times 10^3$ UFC/mL). Las placas de microdilución cargadas con los antifúngicos se inocularon con 100 μ L de la suspensión de esporas a cada pocillo. El control de crecimiento consistió en pocillos con el inóculo de las esporas, RPMI 1640 sin antifúngico y DMSO y el blanco de reactivos fue RPMI 1640 sin antifúngico con DMSO. La prueba de susceptibilidad para cada aislamiento se realizó por duplicado. Las placas se incubaron a temperatura ambiente (25°C), durante 72 horas o hasta que se observó crecimiento en el pocillo de control de crecimiento.

Para determinar la CMI se realizaron lecturas espectrofotométricas a 450 nm utilizando el equipo Synergy HT (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, Estados Unidos). Luego, la densidad óptica del valor del blanco de reactivos se le restó a la de los demás pocillos. Se tomó como el 100% de crecimiento al valor de densidad óptica del pocillo de control de crecimiento. De acuerdo con el método de referencia CLSI M38-A, como punto final se tomó 80% de inhibición respecto del control de crecimiento para los aislamientos de *F. solani* y 50% de inhibición para las levaduras control. Por tanto, el valor de la CMI fue la concentración del último pocillo (de izquierda a derecha) con un valor de densidad óptica menor que 20% o que 50% del control de crecimiento, respectivamente.

Análisis estadístico

Para analizar los resultados obtenidos, se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 19 (SPSS Inc., Chicago, Ill, EEUU). Además, se determinó la media geométrica, la moda, el rango, la CMI₅₀ y la CMI₉₀ para las CMIs obtenidas.

Resultados

En los Cuadros 1 y 2 se observa la distribución de las CMIs de los 28 aislamientos de *F. solani* frente a los antifúngicos probados. El voriconazol presentó la mayor actividad antifúngica, es decir, sus CMIs fueron menores en comparación a las presentadas por la anfotericina B; sin embargo, el 82,14% de los aislamientos presentaron CMI mayores o iguales a 4 μ g/mL (resistentes) y el 17,86% CMIs de 2 μ g/mL, considerándose como sensibles dependientes de dosis o intermedios. Ninguno de los aislamientos analizados presentó CMIs ≤ 1 μ g/mL, por tanto, ninguno es sensible al antifúngico. La CMI que se encontró con mayor frecuencia corresponde a 4

μ g/mL, lo cual se encuentra dentro del rango de resistencia.

Cuadro 1. Patrones de susceptibilidad in vitro de los aislamientos clínicos de *Fusarium solani* (n=28).

Antifúngico	Promedio	CMI* (μ g/mL)			
		Moda	Intervalo	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Anfotericina B	9,75 \pm 5,76	8,00	2 - >16	4,00	8,00
Voriconazol	6,46 \pm 4,76	4,00	2 - >16	4,00	>16,00

*CMI = concentración mínima inhibitoria.

Cuadro 2. Distribución de los aislamientos clínicos de *Fusarium solani* (n=28) según su susceptibilidad a los antifúngicos.

Antifúngico	Porcentaje de aislamientos (%)		
	Sensible	SDD*	Resistente
Anfotericina B	0	-	100
Voriconazol	0	17,86	82,14

*SDD = Sensible dependiente de dosis.

Por otro lado, la anfotericina B tuvo la menor actividad antifúngica (mayor CMI), porque el 100 % de los aislamientos analizados presentaron CMIs ≥ 2 μ g/mL, siendo consideradas en su totalidad como resistentes al tratamiento.

Adicionalmente a los aislamientos clínicos, en este estudio se probó la susceptibilidad a los antifúngicos de la cepa de *F. solani* ATCC 36031, obteniéndose una MIC de 2 μ g/mL para voriconazol y de 4 μ g/mL para anfotericina B.

Discusión

Las opciones terapéuticas para una infección causada por hongos del género *Fusarium* son escasas [12]. En el caso específico de la fusariosis invasiva, ésta lleva a óbito hasta un 90 % de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, donde se ha determinado que la mediana de tiempo entre el trasplante y el diagnóstico de la fusariosis es de 48 días [13,14]. Sin embargo, la posibilidad de resolución exitosa aumenta si se corrige de manera oportuna las inmunosupresiones de fondo como la neutropenia [15]. Inicialmente, el tratamiento se basaba en la anfotericina B, pero la baja tasa de respuesta condujo al uso de nuevos agentes antifúngicos como el voriconazol solo o en combinación con la anfotericina B y su formulación liposomal.

De esta manera, actualmente, existen reportes de casos en los cuales los pacientes severamente inmunocomprometidos que padecen de fusariosis diseminada, han respondido al tratamiento con anfotericina B liposomal y voriconazol combinados, al

ser tempranamente suministrados por vía intravenosa [15].

En los últimos años, los avances en el manejo terapéutico de la fusariosis han sido modestos, evidenciando una falta de correlación entre los estudios *in vitro* de susceptibilidad antifúngica y los resultados clínicos ante las diferentes terapias. En general, los estudios han mostrado que el voriconazol tiene una actividad muy deficiente *in vitro*, resultados concordantes con lo encontrado en el presente estudio, pero este tratamiento está recomendado por las recientes directrices de la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la European Confederation of Medical Mycology (ECMM).

Por su parte, la anfotericina B es más activa que el voriconazol, *in vitro*, pero no funciona tan bien en los estudios clínicos [16]. Asimismo, se han realizado pocos estudios en animales para evaluar la efectividad de la anfotericina B y los disponibles han demostrado poca efectividad en los animales neutropénicos estudiados e inmunocompetentes [17].

Dallé da Rosa y colaboradores (2018), realizaron pruebas de sensibilidad con los antifúngicos en cuestión, a tres aislamientos de *F. solani*, obtenidos de queratitis fúngicas de pacientes del Sur de Brasil y concluyeron que para todos los aislamientos la anfotericina B fue más efectiva que el voriconazol; obtuvieron CMI de 1, 4 y 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para anfotericina B y 16, 32 y 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para voriconazol [18]. Las CMI encontradas en nuestro estudio fueron superiores a las reportadas por Dallé da Rosa y colaboradores ya que once de los 28 aislamientos (39,29%) mostraron CMI *in vitro* iguales o mayores a 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para anfotericina B contra 4 aislamientos (14,28%) para voriconazol. Se presume que dicha diferencia podría tener su origen en el reducido grupo muestral ($n=3$) del estudio brasileño, en este sentido sería deseable comparar los resultados considerando un número mayor de aislamientos identificados únicamente como *F. solani*. Sin embargo, en ambos estudios se presenta una alta tasa de resistencia a ambos tratamientos.

Por otro lado, de Souza y colaboradores analizaron cuatro aislamientos de *Fusarium napiforme* obtenidos de una paciente femenina de 60 años de edad que sufría de mieloma múltiple en estadio IIIB. Tres de los aislamientos provenían de hemocultivos y uno de piel. Con respecto a la susceptibilidad antifúngica, los aislamientos presentaron CMI de 2-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la anfotericina B y voriconazol salvo uno de los aislamientos de sangre (LIF 2008) que presentó una CMI $> 8 \mu\text{g}/\text{mL}$

para el voriconazol (19), lo cual sugiere una cepa mutante con resistencia microbiana posiblemente cruzada producto de una mutación puntual, puesto que dicha paciente únicamente fue tratada con anfotericina B desoxicolato y el aislamiento del aire del ambiente donde se encontraba la paciente presentó CMI=2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para dicho antifúngico. Se debe recalcar, que *F. napiforme* no es un agente etiológico aislado con frecuencia de fusariosis sistémica, a diferencia de *F. solani* que como se ha mencionado anteriormente es bien reconocido como un agente emergente y resistente a los tratamientos antifúngicos, pudiendo establecerse la diferencia en el perfil de sensibilidad obtenido en el estudio brasileño y el presente.

Estudios realizados en Perú durante el 2017 por Morón-Teves y colaboradores, demuestran que al probar un gel oftálmico de voriconazol contra *F. solani* ATCC® 36031 *in vitro* este mostró ser resistente, por lo que no recomienda su utilización como tratamiento en queratitis fúngica [20]. Sin embargo, en el presente estudio, al probar la misma cepa control hemos obtenido que esta se muestra sensible dependiente de dosis para el voriconazol y resistente a la anfotericina B, siguiendo la misma tendencia que muestran los aislamientos clínicos costarricenses. Lo anterior se correlaciona con resultados de estudios en pacientes como los que realizó en el 2013, Nucci y colaboradores donde analizaron de forma prospectiva 233 casos de fusariosis invasiva (92% con enfermedad hematológica) provenientes de 11 países, comparando los hallazgos clínicos, el tratamiento y el resultado de dicha terapéutica en dos períodos: 1985–2000 (período 1) y 2001–2011 (período 2).

El tratamiento primario con anfotericina B desoxicolato fue el más frecuente en el período 1, mientras que el voriconazol y las terapias combinadas fueron más frecuentes en el período 2. Las probabilidades de supervivencia a los 90 días en los períodos 1 y 2 fueron del 22% y del 43%, respectivamente. En el período 2, las probabilidades de supervivencia a los 90 días fueron del 60% con voriconazol, del 53% con una formulación lipídica de anfotericina B y del 28% con anfotericina B desoxicolato [21]. Dicho comportamiento *in vivo* tiene relación con los resultados obtenidos *in vitro* en el presente estudio, mostrando cómo *F. solani* se muestra discretamente más sensible al voriconazol que a la anfotericina B, quedando evidenciado en el aumento de la sobrevida de los pacientes.

De este modo, se concluye que, aunque hace falta realizar mayor cantidad de investigaciones para lograr un consenso relativo a las opciones terapéuticas y las líneas

de tratamiento contra la fusariosis invasiva, dados los resultados arrojados en este estudio, recomendamos la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la fusariosis invasiva diseminada, especialmente en casos donde hay evidencia de focos cutáneos como las onicomicosis. También es necesario realizar estudios de interacción entre los medicamentos para definir si su combinación ofrece ventajas sinérgicas.

Y puesto que a la fecha hay muy poca experiencia en el uso del posaconazol y otros azoles novedosos, fármacos combinados o el uso de citoquinas como terapia adyuvante y considerando que el desarrollo de antifúngicos nuevos y más efectivos contra la fusariosis está muy lejos, se deben seguir las recomendaciones propuestas; como revertir la inmunosupresión siempre que sea posible, tratar de evitar las infecciones nosocomiales transmitidas por el aire y por el agua y de manera particular evaluar cuidadosamente y tratar las lesiones cutáneas, particularmente onicomicosis.

Agradecimientos

Le agradecemos a la Diplomado Alejandra Gómez Arrieta por todo su apoyo y colaboración.

Financiamiento

El proyecto fue financiado por el proyecto 430-B6-127 de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

Referencias

- Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol*. 1996;18(2):196–8.
- Salas-Campos I, Gross-Martínez NT. Agentes etiológicos de onicomicosis diagnosticadas en el laboratorio de micología médica de la Universidad de Costa Rica. *Acta méd costarric* [Internet]. 2012;54(2):114–8. Available from: <http://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/bitstream/handle/20.500.11764/516/art08.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Granados-Chinchilla F, Redondo-Solano M, Jaikel-Viquez D. Mycotoxin Contamination of Beverages Obtained from Tropical Crops. *Beverages*. 2018;4(83).
- Gilroy SA, Roller J, Rawling RA, Granato PA. Disseminated fusariosis: an emerging opportunistic infection. *Clin Microbiol Newsl*. 2006;28(22):174–5.
- Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, Trope BM, Magalhães F, Akiti T, et al. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect*. 2014;68(1):85–9.
- Khoury H, Ball NJ. Disseminated fusariosis in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;120(1):1.
- Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope BM, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(10):1567–72.
- Fanci R, Pini G, Bartolesi AM, Pecile P. Refractory disseminated fusariosis by *Fusarium verticillioides* in a patient with

acute myeloid leukaemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(1):51–3.

- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2004;10(SUPPL. 1):67–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x>
- Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):499–501.
- Dornbusch HJ, Buzina W, Summerbell RC, Lass-Flörl C, Lackner H, Schwinger W, et al. *Fusarium verticillioides* abscess of the nasal septum in an immunosuppressed child: Case report and identification of the morphologically atypical fungal strain. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1998–2001.
- Sequeira-Oviedo PM, Lozada-Alvarado S, Salas-Campos I, Jaikel-Viquez D. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Fusarium solani* provenientes de onicomicosis. *Dermatol Rev Mex*. 2017;61(3):197–205.
- Cantón E, Martín E, Espinel-Ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). *Rev Iberoam Micol*. 2007;(15a–1):24.
- Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;38(9):1237–42. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/383319>
- Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, et al. Successful treatment of disseminated fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect*. 2006;53(6):243–6.
- Résumés des conférences et des communications du congrès de la Société française de mycologie. 2012;2012.
- Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(3):326–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017>
- Dallé da Rosa P, Nunes A, Borges R, Batista B, Meneghello Fuentesria A, Goldani LZ. In vitro susceptibility and multilocus sequence typing of *Fusarium* isolates causing keratitis. *J Mycol Med*. 2018;28(3):482–5.
- de Souza M, Matsuzawa T, Lyra L, Busso-Lopes AF, Gonoi T, Schreiber AZ, et al. *Fusarium* napiforme systemic infection: case report with molecular characterization and antifungal susceptibility tests. *Springerplus*. 2014;3(1):1–8.
- Morón Teves RE. Evaluación de la susceptibilidad anfúngica in vitro de tres especies de hongos causantes de queratitis fúngica: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium solani* del gel oftálmico de voriconazol. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
- Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJGT, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):580–5.

Autor Corresponsal: Allan Ignacio Valverde-Vindas, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica, Teléfono (506) 8488-1982 / (506) 2511-8624, Correo electrónico: allan.valverdevindas@ucr.ac.cr.

Conflictos de interés: Ninguno.