

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**USO DE TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA VERSUS MONOTERAPIA
EN EL TRATAMIENTO DE FUSARIOSIS DISEMINADA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS HEMATOLÓGICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Por

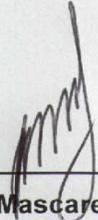
DRA. MYRIAM PATRICIA RIOJAS HERNÁNDEZ

**Como requisito para obtener el grado de:
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Mayo 2021

**USO DE TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA VERSUS MONOTERAPIA
EN EL TRATAMIENTO DE FUSARIOSIS DISEMINADA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS HEMATOLÓGICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

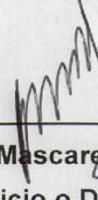
Aprobación de la tesis:



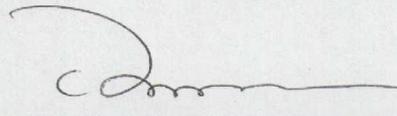
Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Director de la tesis



Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Coordinador de Investigación



Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Es para mi un gran honor y me da mucha alegría poder dedicar este trabajo a mis seres queridos, maestros, compañeros y amigos, que me apoyaron para seguir adelante.

A mis padres que son y siempre serán mi pilar y mi sustento. Mi más grande inspiración, mi ejemplo de vida. Sin su apoyo incondicional yo no estaría en donde estoy el día de hoy.

A mis hermanas, mi mayor motivación; quienes siempre están apoyándome y aconsejándome, quienes me impulsan a seguir adelante y a cumplir mis sueños.

A los profesores que me formaron durante estos dos años, en especial a el Dr. Abiel Mascareñas de los Santos, la Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio y el Dr. Iván Castillo Bejarano, sin ustedes este trabajo no sería posible; gracias por todo el conocimiento transmitido, por confiar en mi y por su apoyo durante toda mi trayectoria en la subespecialidad; gracias por ayudarme a cumplir uno de mis más grandes sueños, siempre estaré eternamente agradecida por todo su apoyo y paciencia.

Y a nuestros pacientes, gracias por enseñarnos tanto durante esta trayectoria y por recordarme día con día porqué el elegir ser pediatra fue la mejor decisión de mi vida profesional.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|------------------------------------|----|
| Capítulo I | |
| 1.RESUMEN | 10 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 14 |
| Capítulo III | |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| Capítulo IV | |
| 4. JUSTIFICACION | 21 |
| Capítulo V | |
| 5. HIPOTESIS ALTERNA Y NULA... .. | 22 |
| Capítulo VI | |
| 6.OBJETIVOS. | 23 |
| Capítulo VII | |
| 7.MATERIAL Y METODOS | 25 |
| Capítulo VIII | |
| 8.RESULTADOS..... | 34 |
| Capítulo IX | |
| 9.DISCUSIÓN | 45 |
| Capítulo X | |
| 10. CONCLUSION..... | 48 |

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFIA..... 49

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO.....53

INDICE DE TABLAS

Tabla 1

| | |
|--|----|
| Características epidemiológicas y factores de riesgo de la población estudiada | 37 |
|--|----|

Tabla 2

| | |
|---|----|
| Identificación de especies Fusarium aisladas..... | 40 |
|---|----|

Tabla 3

| | |
|---|----|
| Terapéutica empleada en Fusariosis diseminada en la población estudiada | 42 |
|---|----|

INDICE DE FIGURAS

Figura 1

Formas de presentación clínica de Fusariosis invasiva en la población estudiada.....38

Figura 2

Diagnóstico mediante cultivo de Fusariosis diseminada en la población estudiada.....39

Figura 3

Terapéutica empleada para Fusariosis diseminada en la población estudiada.....43

Figura 4

Terapéutica empleada en sobrevivientes y en pacientes fallecidos con Fusariosis diseminada..... 44

LISTA DE ABREVIATURAS

AMB: Anfotericina B

EORTC/MSG: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de las Infecciones Fúngicas en Cáncer

IFI: infección fúngica invasiva

LMA: Leucemia mieloide aguda

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

NOS: Newcastle Ottawa Scale

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

spp.: especies

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

VCZ: voriconazol

CAPÍTULO I

RESUMEN

Antecedentes

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) son una causa importante de morbimortalidad en pacientes pediátricos hospitalizados, alcanzando tasas de mortalidad de hasta 80% en pacientes con enfermedades hematológicas. La presentación clínica depende considerablemente del estado inmunitario del huésped, sitio de entrada del hongo y cantidad de inóculo. En individuos sanos, las especies fusarium tienden a causar invasión localizada en sitios con lesiones preexistentes en piel, como heridas traumáticas, quemaduras y úlceras. La forma diseminada e invasiva es la presentación más frecuente en inmunocomprometidos. El involucro cutáneo suele ser la presentación más común hasta en el 85% de los casos. Existe información limitada sobre el uso de terapia antifúngica combinada en pacientes con fusariosis diseminada, la mayoría de éstos en adultos. Por lo tanto, no se tiene establecida hasta la fecha un tratamiento antifúngico óptimo en pacientes pediátricos. Las guías europeas actuales recomiendan como terapia de primera línea el uso de voriconazol para

tratamiento de la fusariosis invasiva o Anfotericina B lipídica, y posaconazol como terapia alternativa.

Materiales y Métodos

Se trata de una revisión sistemática en donde se incluirán reportes de caso, series de casos y revisión de la literatura de pacientes con diagnóstico de *Fusariosis invasiva/diseminada probada* de pacientes menores de 18 años, definida de acuerdo a los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de las Infecciones Fúngicas en Cáncer (EORTC/MSG). Para ser incluidos, los artículos deberán contar al menos con la siguiente información: 1) sitio de infección, 2) comorbilidades, 3) método diagnóstico, 4) especie *Fusarium* aislada 5) tratamiento empleado y 5) Pronóstico. Se excluirán resúmenes de congresos, editoriales, casos poco descriptivos o series de casos con datos primarios nulos o donde el análisis de datos no describa el desarrollo individual de cada caso.

Resultados

Se analizaron un total de 92 pacientes pediátricos de 0 a 18 años, de los cuales el 58% fueron pacientes masculinos y 41% femeninos. Dentro de sus comorbilidades, el 71.7% cursaban con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (LLA), 26% con leucemia mieloide aguda (LMA) y 3 de 92 pacientes cursaron con otros tipos de leucemias (leucemia monomielocítica juvenil, Leucemia promielocítica aguda y otro paciente con leucemia no linfocítica). Se

reportó que el 67.3% se encontraba recibiendo quimioterapia, de los cuales el 53% de los pacientes cursaban con recaída de su enfermedad de base. Hasta un 72.8% de los pacientes cursaban con neutropenia profunda (catalogada de acuerdo a la literatura como conteo absoluto de neutrófilos debajo de 500 células/mm³), y 40 de los 67 pacientes cursaban con neutropenia prolongada. El 54.3% de los pacientes tuvieron cultivo en piel positivo para especies *Fusarium*. El 27.1% (n = 25) tuvieron hemocultivo positivo para *Fusarium spp*. Dentro de la terapéutica empleada, en el 72.8% de los pacientes (n=67) se inició tratamiento empírico con monoterapia antifúngica; de los cuales 46.7% fue con Anfotericina B y en 7.6% se inicio terapia empírica con voriconazol. Se documentó que en 44.5% de los pacientes (n= 41) el tratamiento final fue con monoterapia, de los cuales el 63.4% fue con voriconazol, y en 43.9% se utilizó anfotericina B. El tiempo de tratamiento total empleado en promedio fue de 75.4 días (5 - 364 días).

Conclusiones

No existen ensayos clínicos hasta la fecha que evalúen la eficacia de los antifúngicos más aptos para pacientes pediátricos con Fusariosis diseminada, debido a que la terapéutica instaurada en la población pediátrica está hecha con base en las guías internacionales de adultos.

En este estudio, la mayoría de los artículos incluidos contaban con un nivel de baja calidad de evidencia debido a que no eran poblaciones de tamaño considerable y los pacientes no fueron aleatorizados para obtener un objetivo primario, sin embargo, de acuerdo con lo obtenido, el uso de terapia empírica

combinada, además de utilizarse en mayor proporción en esta población, se observaron menores tasas de mortalidad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Las especies *Fusarium* son la segunda causa más frecuente de infecciones fúngicas filamentosas en el humano, seguidas de infecciones por *Aspergillus spp.* El género *Fusarium* son un grupo de hongos filamentosos que se encuentran en el suelo y sustratos orgánicos. Existen 7 complejos de especies capaces de producir infección en humanos (*Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium fujikuroi*, *Fusarium dimerum*, *Fusarium chlamydosporum*, *Fusarium incarnatum-equiseti* y *fusarium sporotrichioides*). El complejo *Fusarium solani* representa el 60% de estas infecciones y el complejo *Fusarium oxysporum* aproximadamente el 20%. Son capaces de producir una amplia gama de infecciones en el humano, incluyendo infecciones superficiales, localmente invasivas o diseminadas(1).

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbimortalidad en pacientes pediátricos hospitalizados. Los pacientes con alteración en el sistema inmune con disfunción tanto de fagocitos como de células T, tienen mayor riesgo de enfermedad por *Fusarium* diseminada, alcanzando una

mortalidad de hasta el 70-80%(2).

Los grupos en mayor riesgo son pacientes oncológicos en quimioterapia, post TCPH, o trasplante de órgano sólido, niños con inmunodeficiencias primarias, recibiendo terapia inmunomoduladora por condición autoinmune, o inmunodeficiencia adquirida (3,4). El cursar con neutropenia severa y prolongada, uso de cortico esteroides a dosis altas, enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico así como quimioterapia intensiva en LMA son considerados factores de riesgo para el desarrollo de IFIs en esta población (5,6).

Nucci et al (7) realizó la serie de casos más grande de Fusariosis diseminada hasta la fecha en 11 países, reportando que el 92% de los pacientes padecen enfermedades hematológicas. El uso de corticoesteroides, cursar con neutropenia al final del tratamiento y uso de anfotericina B deoxicolato fueron factores asociados a mal pronóstico.

Horn et al (8) realizaron un análisis descriptivo de pacientes con Fusariosis invasiva probada o probable identificados en el Registro prospectivo de Alianza de Terapia Antifúngica (PATH Alliance) realizado en Estados Unidos y Canadá, del 2004 al 2008, y evidenciaron que el 72% de los pacientes padecían alguna enfermedad hematológica y observaron que la sobrevida a 90 días en estos

pacientes fue de 44%.

El diagnóstico de Fusariosis invasiva se realiza mediante sospecha clínica, además de biopsia y cultivo de lesiones. En el examen microscópico mediante tinción con azul de algodón lactofenol se pueden observar hifas hialinas septadas con presencia de macroconidias en forma de media luna o microconidias que nacen de conidióforos. En biopsia puede llegar a observarse, además, su capacidad angioinvasiva(9). Se debe tener en mente otros diagnósticos diferenciales cuando existe involucro cutáneo, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, otros bacilos gram negativos o *S. aureus* y *Streptococcus spp*.(10).

La notable resistencia intrínseca de las especies *Fusarium* a la mayoría de los agentes anti fúngicos disponibles conlleva altas tasas de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos(11,12). A partir del 2002, se aprobó el uso de Voriconazol como monoterapia de primera línea para el tratamiento de Fusariosis diseminada(13). Otras opciones son Anfotericina B liposomal, posaconazol o isavuconazol, entre otros(14,15). El uso de monoterapia como tratamiento en pacientes inmunocomprometidos parece ser insuficiente y esto refleja en la elevada mortalidad que sigue observándose en esta población.

Existe poca literatura disponible que reporten el uso de tratamiento combinado antifúngico en la población pediátrica. En esta población, la terapia antifúngica específica es en su mayoría inferida de la experiencia clínica en adultos.

En el análisis retrospectivo de Nucci et al (16), compararon las características demográficas, hallazgos clínicos, tratamiento y pronóstico de los pacientes en 2 grupos por periodo de tiempo de enfermedad (antes y después de año 2000 [1985-2000 periodo 1] y [2001- 2011 periodo 2]), observando que el tratamiento primario con Anfotericina B deoxicolato predominó en el primer periodo (63% vs. 30%, $p < 0.001$), y en el segundo periodo predominó el uso de voriconazol (32% vs. 2%, $p < 0.001$) y terapias anti fúngicas combinadas (18% vs. 1%, $p < 0.001$). Observando de manera importante que la probabilidad de supervivencia a 90 días era mayor en el periodo 2 comparado con el periodo 1 (43% y 22% respectivamente [$p < 0.001$]). También evidenciaron que en el período 2, las probabilidades de supervivencia a 90 días fueron del 60% con voriconazol, 53% con Anfotericina B formulación lipídica y del 28% con Anfotericina B deoxicolato ($p 0.04$).

Hassler et al (17) analizó a 10 pacientes pediátricos entre el 2006 a 2015, con diagnóstico de fusariosis diseminada identificados en el registro global Fungiscope, evaluando factores de riesgo, tratamiento administrado y pronóstico. En 8 pacientes, la terapia dirigida fue biterapia combinada, siempre incluido

voriconazol, en combinación con Anfotericina B formulación lipídica (n=5) o una equinocandina (n=3). 20% recibió voriconazol como monoterapia. El 80% de los pacientes se encontraba recibiendo profilaxis antifúngica con distintos azoles [fluconazol (5) voriconazol (2) e itraconazol (1)]. El 50% tuvo buena respuesta al tratamiento, con resolución completa de la enfermedad, 1 paciente con respuesta parcial a tratamiento y 4 pacientes fallecieron (dos debido a Fusariosis). McCarthy MW et al.(18) recomienda en poblaciones con alta tasa de mortalidad, el uso de terapia empírica inicial combinada con un triazol y un polieno, como voriconazol y Anfotericina B liposomal, mientras se logra dirigir el tratamiento con pruebas de susceptibilidad.

Sin embargo, el tratamiento óptimo para fusariosis diseminada sigue sin establecerse. Hasta la fecha, en las guías americanas recomiendan el uso de voriconazol como monoterapia indicado para el tratamiento de Fusariosis refractaria (19). Así también, es esencial la restauración del sistema inmune del paciente para obtener resultados terapéuticos exitosos. En las guías paneuropeas para el diagnóstico y tratamiento de hialohifomicosis más recientes recomiendan como primera línea de tratamiento el uso de voriconazol y anfotericina B lipídica, y como terapia salvatoria uso de posaconazol(14).

Otro azol con actividad contra *Fusarium* es el isavuconazol, utilizado para tratamiento de aspergillosis y mucormicosis en adultos. Se ha visto que tiene

MICs (concentración mínima inhibitoria) equivalentes o mayores a otros triazoles contra especies *Fusarium* (13). En 2 ensayos clínicos (SECURE y VITAL) 7 pacientes tratados con este antifúngico como terapia primaria, mostró una sobrevida del 44% a 90 días de tratamiento(15). Se desalienta el uso de equinocandinas como terapia de primera línea empírica debido a la resistencia intrínseca que presentan especies *Fusarium* a esta familia de antifúngicos. Algunas revisiones recomiendan el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos de manera concomitante con terapia antifúngica (20–22). Sin embargo, no está establecido el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos como terapia adicional, aunque en algunos estudios se ha visto su administración en casos de neutropenia grave sin evidenciar si resultó beneficioso su uso.

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe poca literatura disponible que reporten el uso de tratamiento combinado antifúngico en la población pediátrica. En esta población, la terapia antifúngica específica es en su mayoría inferida de la experiencia clínica en adultos.

La mortalidad por Fusariosis invasiva en pacientes pediátricos es mayor (hasta 75%) si se compara con casos de infección local (7,23). La mortalidad promedio estimada en pacientes pediátricos es de hasta un 50% (24). La evidencia señala la pobre actividad *in vitro* a la mayoría de los antifúngicos contra especies fusarium, notando altas tasas de resistencia hacia la mayoría de estos. Hasta el momento no se tiene establecido un tratamiento empírico contra especies fusarium en niños con enfermedades hematológicas, teniendo la necesidad de extrapolar tratamiento usado en adultos y adaptarlo a pediátricos(18).

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se cuenta con ensayos clínicos o revisiones sistemáticas en el uso de terapia combinada para el tratamiento de Fusariosis diseminada en pacientes hematológicos pediátricos. No existe con certeza información que valide el uso de terapia antifúngica combinada como tratamiento de elección en este grupo de pacientes. Hasta la fecha solo se cuenta con información de series de casos y opiniones de expertos. La evidencia compilada hasta la fecha aprueba esta conducta debido al grado de agresividad de la enfermedad y la alta mortalidad en esta población.

CAPÍTULO V

HIPOTESIS ALTERNA

. El uso de terapia antifúngica combinada no es superior al uso de monoterapia antifúngica en el tratamiento de Fusariosis invasiva en pacientes hematológicos pediátricos.

HIPOTESIS NULA

. El uso de terapia antifúngica combinada es superior al uso de monoterapia antifúngica en el tratamiento de Fusariosis invasiva en pacientes hematológicos pediátricos.

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

En este estudio se pretende comparar la eficacia del uso de diversos tratamientos antifúngicos combinados (especialmente Anfotericina B + Voriconazol; o Anfotericina B + Posaconazol; o Anfotericina B + equinocandinas) contra el uso de monoterapia (voriconazol, Anfotericina B, posaconazol, Micafungina) en el tratamiento de Fusariosis diseminada en población pediátrica con enfermedades hematológicas.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Describir los tratamientos utilizados actualmente para Fusariosis diseminada en este grupo de pacientes.
2. Determinar factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica

invasiva por especies *Fusarium* en pacientes pediátricos hematológicos asociados a mayor mortalidad.

3. Evaluar la mortalidad a corto y mediano plazo (30 y 90 días respectivamente) en este grupo de pacientes con el uso de terapia antifúngica combinada y con el uso de monoterapia en infecciones por *Fusarium*.

CAPÍTULO VII

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de una revisión sistemática en donde se incluirán reportes de caso, series de casos y revisión de la literatura de pacientes con diagnóstico de *Fusariosis invasiva/diseminada probada* de pacientes menores de 18 años.

POBLACION Y MUESTRA

Se trata de una revisión sistemática en donde se incluirán reportes de caso, series de casos y revisión de la literatura de pacientes con diagnóstico de *Fusariosis invasiva/diseminada probada* de pacientes menores de 18 años, definida de acuerdo a los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de las Infecciones Fúngicas en Cáncer (EORTC/MSG). Para ser incluidos, los artículos deberán contar al menos con la siguiente información: 1) sitio de infección, 2) comorbilidades, 3) método diagnóstico, 4) especie *Fusarium* aislada 5) tratamiento empleado y 5) Pronóstico. Se excluirán resúmenes de congresos, editoriales, casos poco

descriptivos o series de casos con datos primarios nulos o donde el análisis de datos no describa el desarrollo individual de cada caso.

CRITERIOS

Criterios de Inclusión

1. Reportes de caso, serie de casos, revisión de literatura de pacientes pediátricos con diagnóstico de Fusariosis diseminada/invasiva probada de acuerdo a criterios de EORTC/MSG.
2. Los pacientes incluidos en estos reportes deben ser pacientes entre edades de 0 -18 años
3. Los reportes deberán contener la siguiente información del paciente: 1) sitio de infección, 2) comorbilidades, 3) método diagnóstico, 4) especie *Fusarium* aislada 5) tratamiento empleado y 5) Pronóstico (particularmente si se documentó mortalidad).
4. Se incluirán artículos sólo en inglés y español

Criterios de Exclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Fusariosis diseminada con otras comorbilidades que no sean patologías hematológicas.
2. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Fusariosis diseminada “probable” de acuerdo a criterios de EORTC/MSG.

3. Resúmenes de congresos, editoriales, casos poco descriptivos o series de caso con datos primarios nulos donde el análisis de datos no describa el desarrollo individual de cada caso.
4. Artículos que incluyan datos de Fusariosis no asociado a humanos.

Criterios de eliminación

1. Reportes de casos exclusivamente de pacientes adultos
2. Artículos en otro idioma que no sea inglés y español

Datos demográficos

De todos los casos se obtendrán los datos demográficos como sexo, edad, enfermedad de base y comorbilidades y se registrarán en una hoja de captura. Se evaluaron factores de riesgo para la enfermedad en estudio como infecciones concomitantes al diagnóstico de fusariosis diseminada, receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, conteo absoluto de neutrófilos, tiempo de neutropenia, uso de profilaxis antifúngica. De igual manera se evaluó método diagnóstico de Fusariosis localizada o diseminada; uso de estudios de imagen complementarios, y tratamiento utilizado en cada paciente, sea que fuera monoterapia, terapia combinada, y si durante en la evolución de la enfermedad hubo cambios en el tratamiento antifúngico. Se evaluó respuesta a tratamiento en el desenlace, ya sea si el paciente tuvo resolución clínica del cuadro o si el paciente fallece durante el cuadro infeccioso. No se pudo definir en todos los

casos en donde el paciente tiene desenlace fatal, si la muerte se asoció al cuadro de infección fúngica o a alguna comorbilidad, debido a que no se especificó en todos los estudios.

Datos clínicos

La búsqueda de información se realizará en distintas bases de datos conocidas como Pubmed, ovid MEDLINE, SCOPUS, EMBASE, SCIELO y Web of Science. Los resultados se limitarán a estudios en idioma inglés y español, sin límite de temporalidad hasta Mayo 2020. Luego de remover los duplicados, los artículos en texto completo serán revisados de manera independiente por un grupo de dos autores y los desacuerdos serán resueltos por consenso. Las palabras clave serán: [“Anfotericina B”, “Caspofungina”, “Voriconazol”, “Posaconazol”, “Isavuconazol” /”uso terapéutico”], “Agentes antifúngicos”, “pediátricos”, “niños”, “tratamiento”, [“terapia antifúngica”, “terapia antifúngica combinada”, “monoterapia”], “fiebre”, “neutropenia”, “malignidad hematológica”, [“Fusariosis” , “Fusariosis invasiva” / “diseminada”], “humanos”, “Leucemia linfoblástica aguda”, “Leucemia mieloide”, y se realizará una búsqueda específica a pacientes pediátricos (0-18 años). Se incluyeron series de casos, reportes de caso y revisiones de la literatura. Se excluyeron casos reportados de pacientes adultos, y pacientes pediátricos con cualquier otra patología que no fuera enfermedad hematológica. A su vez, se hizo una búsqueda en las referencias bibliográficas de estas revisiones para identificar casos adicionales.

Dos revisores independientes que trabajen por duplicado recopilarán datos para todos los artículos elegibles. Los datos se recopilarán en una hoja de cálculo Excel que se diseñará antes de llegar a la fase de extracción. Las características clínicas y epidemiológicas se organizarán de forma descriptiva. Las variables continuas y categóricas se recopilarán en Microsoft Excel 2020.

Antes de este proceso, los dos revisores realizarán una prueba piloto trabajando de forma independiente y por duplicado. Los desacuerdos se resolverán por consenso y, si no se llega a un acuerdo, un tercer revisor tendrá la decisión final. Los revisores proporcionarán comentarios sobre los ajustes sugeridos y, si es necesario, se aplicarán al formulario de extracción preliminar. La información registrada en este formulario incluirá: Primer autor, año de publicación, revista, volumen, número de edición, identificador de objeto digital, sitio de infección, comorbilidades, método de diagnóstico utilizado, especies aisladas de *Fusarium*, tratamiento utilizado, pronóstico y corto plazo y mortalidad a medio plazo.

Dos revisores que trabajan de forma independiente y por duplicado evaluarán la calidad de las pruebas de los estudios mediante una versión modificada de la Newcastle Ottawa Scale (NOS). Se omitirán los criterios que correspondan a estudios comparativos, quedando cinco campos para completar. Esta herramienta tiene cinco criterios con respuestas binarias (sí / no) para indicar el riesgo de sesgo. Un estudio se considerará de alta calidad cuando estén presentes los cinco criterios, calidad moderada si están presentes cuatro de los criterios y calidad baja si están presentes tres o menos de los criterios. Cualquier

desacuerdo durante este proceso se resolverá por consenso o, si no se llega a un consenso, mediante el arbitraje de un tercer revisor.

Los estudios incluidos se describirán como una síntesis narrativa en una tabla que incluye el sitio de infección, las comorbilidades, el método de diagnóstico utilizado, las especies de *Fusarium* aisladas, el tratamiento utilizado, el pronóstico y la mortalidad a corto y medio plazo. Además, la calidad general de la evidencia evaluada por la herramienta descrita anteriormente también se incluirá en una tabla por separado.

Análisis estadístico

Se utilizará la versión 5.3 de Review Manager para el análisis estadístico. Las proporciones de los resultados se calcularán proporcionando las tasas de eventos agrupadas junto con un intervalo de confianza del 95% para la mortalidad mediante el modelo de efectos aleatorios. Los cocientes de riesgo se informarán mediante una escala logarítmica para la mortalidad si es posible; de lo contrario, los datos se resumirán de forma narrativa.

La prueba X^2 y la estadística I^2 se utilizarán para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Un valor de corte de X^2 de $p < 0,10$ y un valor de $I^2 > 50\%$ se considerarán indicativos de una heterogeneidad considerable.

Para explicar las inconsistencias entre los resultados de los estudios, se realizará un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios de baja calidad, según los criterios NOS modificados.

El análisis de subgrupos se realizará en función de las comorbilidades, el sitio de infección, las especies de *Fusarium* aisladas y el método de diagnóstico utilizado, si es posible, si esto no se puede lograr, los datos se informarán de forma narrativa.

Análisis de selección de estudios

La selección de estudios se llevará a cabo en dos fases (título / resumen y selección de texto completo). En cada fase de la revisión, dos revisores trabajarán de forma independiente y por duplicado para evaluar la elegibilidad de los estudios. El acuerdo entre evaluadores ajustado al azar se evaluará en cada fase utilizando la estadística Kappa.

Antes de cada fase de selección, se llevará a cabo una prueba piloto con una muestra aleatoria de estudios de los resultados de la estrategia de búsqueda para estandarizar los criterios de los revisores. Se discutirán los desacuerdos y se adaptarán los criterios si es necesario. La prueba piloto se repetirá hasta alcanzar un índice Kappa > 0,70.

En la primera fase, se seleccionará el título y el resumen de todos los estudios obtenidos de la estrategia de búsqueda y los revisores seleccionarán los artículos elegibles según los criterios de inclusión. Durante esta fase, las decisiones

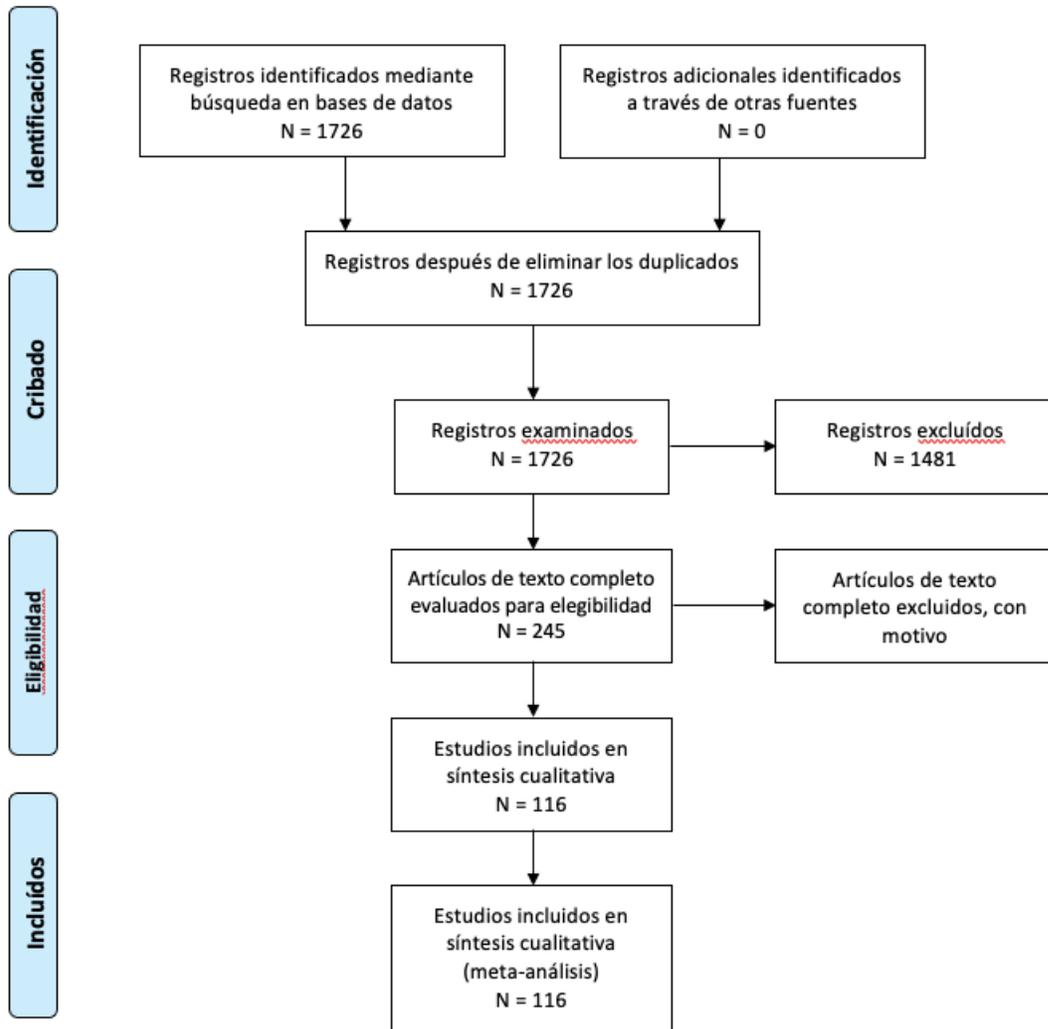
discordantes pasarán a la fase de texto completo para lograr una selección altamente sensible. Esta primera fase se llevará a cabo en julio de 2020. Luego, la elegibilidad se evaluará mediante una selección de texto completo. El desacuerdo entre los revisores durante esta segunda fase se resolverá por consenso y si no se logra, un tercer revisor arbitrará. Esto tendrá lugar de julio a agosto de 2020.

Durante todo el proceso, documentaremos el número de artículos incluidos y excluidos, y se registrarán los motivos de la exclusión de cada estudio.

Los datos recopilados serán país de origen, año, sexo, edad, comorbilidades, diagnóstico (esto incluye método de diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad y patógeno), sitio de infección, tratamiento antifúngico utilizado y mortalidad. Los resultados de las pruebas histopatológicas, serológicas y radiológicas se utilizarán como sugestivos o como un método de diagnóstico probado de la infección.



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

Se identificaron un total de 1726 artículos sobre Fusariosis invasiva en pacientes pediátricos, de los cuales se excluyeron 1481 artículos. De los 245 artículos valorados en su totalidad, se incluyeron 116 artículos para síntesis cuantitativa y 55 artículos finales una vez removiendo duplicados en revisión de pares.

Se analizaron un total de 92 pacientes pediátricos de 0 a 18 años, de los cuales el 58% fueron pacientes masculinos y 41% femeninos. Dentro de sus comorbilidades, el 71.7% cursaban con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (LLA), 26% con leucemia mieloide aguda (LMA) y 3 de 92 pacientes cursaron con otros tipos de leucemias (leucemia monomielocítica juvenil, Leucemia promielocítica aguda y otro paciente con leucemia no linfocítica).

Un estudio de predictores de riesgo en población pediátrica con factores de riesgo para infecciones fúngicas y en una revisión sistemática que evalúa factores de riesgo para infecciones fúngicas en pacientes hematológicos post- transplante de células madre hematopoyéticas, llegan a la conclusión que el cursar con neutropenia severa y prolongada, el uso de cortico esteroides a dosis altas,

cursar con enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico así como uso quimioterapia intensiva, principalmente en pacientes con LMA, son considerados factores de riesgo para el desarrollo de IFI en esta población (5,25).

Fase de Quimioterapia

De los 92 pacientes, se reportó que el 67.3% se encontraba recibiendo quimioterapia, de los cuales el 53% de los pacientes cursaban con recaída de su enfermedad de base, 12.9% se en fase de inducción a la remisión, 1.6% en fase de intensificación, 3.2% fase de consolidación , 3.2% fase de mantenimiento, 12.9% ya se encontraban en remisión completa y 12.9% se enfrentaban a un cuadro refractario a quimioterapia. El 14% de los pacientes habían sido sometidos a transplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) de los cuales solo en un paciente se especifica la fase post TCPH (fase pre-injerto).

De acuerdo a la literatura, pacientes en fase de inducción a la remisión son los grupos más vulnerables para desarrollar infecciones fúngicas invasivas debido a la probabilidad incrementada de cursar con periodos de neutropenia profunda y prolongada.(26)

Coinfecciones asociadas a infección fúngica invasiva

En esta población hasta un cuarto de los pacientes (25%) cursaban con algún tipo de coinfección concomitante (infecciones virales sistémicas, sepsis bacteriana o bacteriemias por microorganismos nosocomiales).

Grado de neutropenia

Hasta un 72.8% de los pacientes cursaban con neutropenia profunda (catalogada de acuerdo a la literatura como conteo absoluto de neutrófilos debajo de 500 células/mm³), y 40 de los 67 pacientes cursaban con neutropenia prolongada (definida como conteo absoluto de neutrófilos >500 céls/mm³ por más de 7 días). (27)

Uso de profilaxis antifúngica

De los 92 pacientes, 29 pacientes (31.5%) se encontraban recibiendo profilaxis antifúngica; de éstos, el 65.5% utilizaron antifúngicos de la familia de los azoles; 41.3% usó Fluconazol, 10.3% utilizó micafungina y 13.7% ketoconazol. El 17.2% utilizó anfotericina B (2 de los 5 pacientes usaron formulación vía oral el resto endovenosa) y sólo 2 de los 29 pacientes utilizaron micafungina.

| Variables demográficas y Factores de riesgo | n = 92 | % |
|---|--------------|-----------------|
| Sexo | F(38) M (54) | F (41%) M (58%) |
| Edad (mediana) | 10.3 años | (3m - 18) |
| Patología de base | | |
| LLA | 66 | 71.70% |
| LMA | 24 | 26% |
| Otra | 3 | 3.20% |
| Quimioterapia | 62 | 67.30% |
| Inducción a la remisión | 8 | 8.7%% |
| Intensificación | 1 | 1.08%% |
| Consolidación | 2 | 2.17%% |
| Mantenimiento | 2 | 2.17%% |
| Remisión | 8 | 8.7%% |
| Recaída/ Refractario | 41 | 44.57% |
| No especificado | 30 | 32.61% |
| Co-infección viral y bacteriana | 23 | 25% |
| Receptor de TCPH | 13 | 14% |
| Neutropenia profunda (RAN <500 cel/mm3) | 67 | 72.80% |
| Neutropenia prolongada (> 7 días) | 40 | 43.40% |
| Uso profilaxis antifúngica | 29 | 32% |

Tabla 1. Características epidemiológicas y factores de riesgo de la población estudiada.

Formas clínicas de presentación

El 71.7% de los pacientes en este estudio cursaron con afección a piel; el órgano más afectado en segundo lugar fue pulmón, cursando con cuadro de neumonía por *Fusarium spp.* en un 39%; las bacteriemias o afección a nivel sanguíneo fueron el tercer lugar más frecuentemente afectado en un 35.8%, seguido de sistema gastrointestinal en un 19.5%, con predilección de afección por órganos como hígado y bazo en la gran mayoría. Se encontró invasión a senos paranasales en un 6.5%, afección ocular en un 5.4%, invasión a sistema nervioso central en 3.2%. Hasta un 32.6% tuvo involucro a otros órganos; el 10.8%

cursaron con afección a nivel musculoesquelético (afectando principalmente articulaciones y hueso), 23% tuvo afección a nivel renal, 20% curso con fusariosis a nivel se septum nasal o tejido blando de narinas y 4 pacientes presentaron crecimiento de *Fusarium spp.* en cultivo de médula ósea.

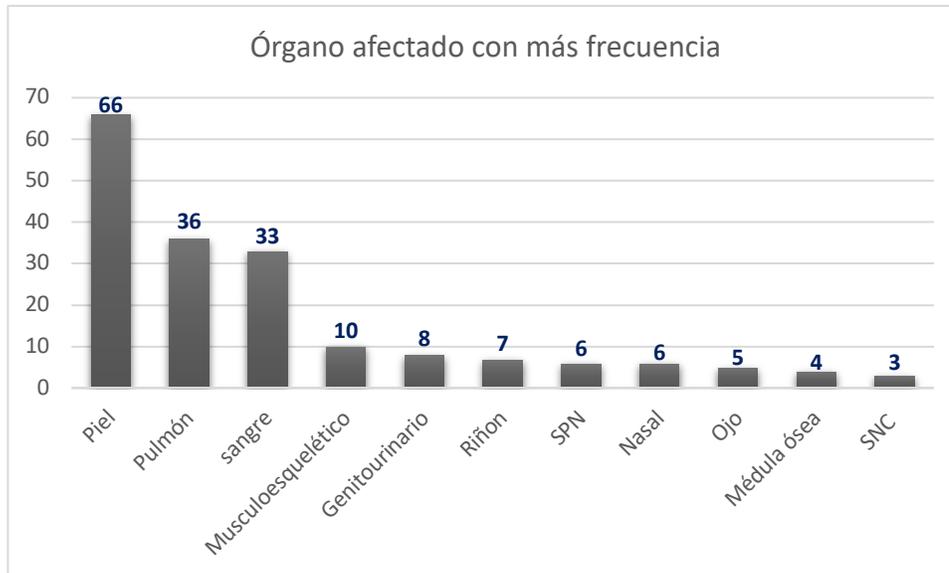


Figura 1. Formas de presentación clínica de Fusariosis invasiva en la población estudiada.

Diagnóstico de Fusariosis invasiva

En el 98.9% de los pacientes se realizó el diagnóstico mediante técnica de cultivo (estándar de oro). El único paciente en quien no se determinó el diagnóstico mediante cultivo, se realizó mediante histopatología (lesión cutánea). El 54.3% de los pacientes tuvieron cultivo en piel positivo para especies *Fusarium*. El 27.1% (n = 25) tuvieron hemocultivo positivo para *Fusarium spp.* De los 36

pacientes con diagnóstico de neumonía por *Fusarium spp.*, 6 pacientes tuvieron cultivo positivo de algún tipo de muestra respiratoria (esputo, lavado bronquioalveolar), el resto de los diagnósticos se hizo por presentar con criterios radiológicos compatibles con infección fúngica invasiva a nivel pulmonar asociado a aislamiento de especie *Fusarium* de otro líquido estéril.

Se reportó que a un 64.1% de los pacientes se realizaron estudios de imagen diagnóstica, de éstos al 91.5% se les realizó tomografía computada (senos paranasales, tórax, abdomen), en los cuales hasta en un 55.5% se evidenciaron lesiones características de infección fúngica invasiva, entre las que destacan los nódulos pulmonares, opacidades pulmonares, datos de neumonía lobar, patrón pulmonar en vidrio despulido o derrame pleural. En 3 pacientes se documentó diagnóstico mediante ecocardiograma; vegetaciones cardiacas en 2 pacientes y perforación de septum cardiaco en un paciente.

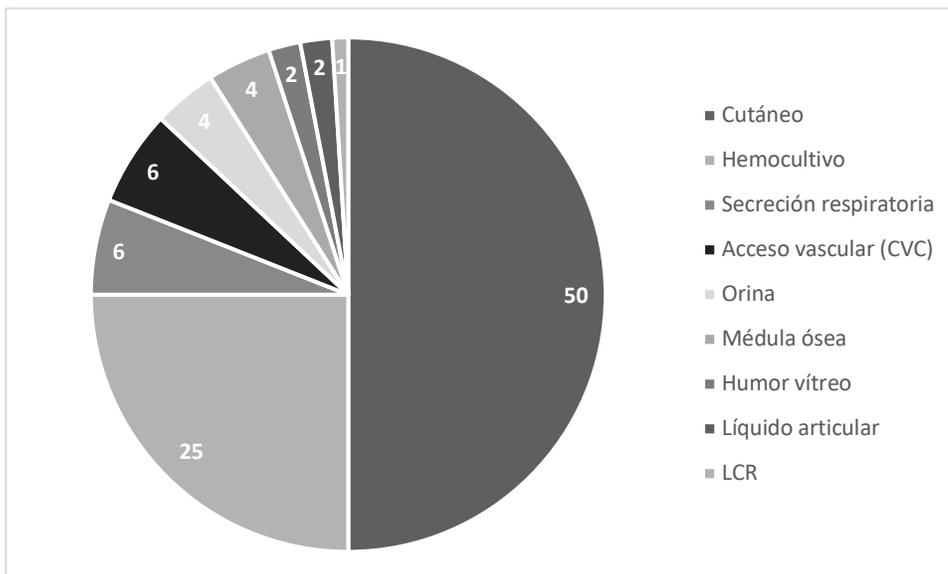


Figura 2. Órgano más afectado aislado en cultivo de Fusariosis diseminada en la población estudiada.

Especies *Fusarium* aisladas mediante cultivo

Se identificó a la especie *Fusarium* en 48.9% de los pacientes. El 51% de los pacientes sólo se logró aislar el género, determinándose como *Fusarium spp.* El 27.1% de los pacientes tuvieron aislamiento positivo para *Fusarium solani*, 9.7% para *Fusarium oxysporum*, 3.2% para *Fusarium verticilloides* y 2.1% para *Fusarium keratoplasticum*. El resto de las especies identificadas en un paciente respectivamente fueron *Fusarium proliferatum*, *F. moniliforme*, *F. riograndense*, *F. petroliphilum* y *F. dimerum*.

Estos resultados corresponden con lo descrito en la literatura en donde se reporta que hasta un 60% de las especies *Fusarium* aisladas lo encabeza *F. solani*, seguido de *F. oxysporum* en un 20%. (28)

| Especies <i>Fusarium</i> aisladas | Total | n= 92 |
|-----------------------------------|-------|--------|
| <i>F. solani</i> | 25 | 27.10% |
| <i>F. oxysporum</i> | 9 | 9.70% |
| <i>F. verticilloides</i> | 3 | 3.20% |
| <i>F. keratoplasticum</i> | 2 | 2.17% |
| <i>F. proliferatum</i> | 1 | 1.08% |
| <i>F. moniliforme</i> | 1 | 1.08% |
| <i>F. riograndense</i> | 1 | 1.08% |
| <i>F. petroliphilum</i> | 1 | 1.08% |
| <i>F. dimerum</i> | 1 | 1.08% |
| <i>Fusarium spp</i> | 47 | 51% |

Tabla 2. Identificación de especies *Fusarium* aisladas.

Terapéutica empleada

Se documentó en la literatura revisada que en el 70.6% (n = 65) de los pacientes se empleó terapia empírica antifúngica previo al conocimiento del género del hongo en cuestión, debido a la alta sospecha clínico - radiológica de una infección fúngica invasiva. De éstos, el 27.2% (n=25) emplearon como terapia empírica doble antifúngico de entrada. El 25% de éstos uso anfotericina B dentro de la terapia combinada y el 20.6% utilizó voriconazol. En 3 pacientes se utilizó flucitosina como antifúngico dentro de la terapia combinada junto con Anfotericina B.

En el 72.8% de los pacientes (n=67) se inició tratamiento empírico con monoterapia; de los cuales 46.7% fue con anfotericina B; 8.6% inició una equinocandina, y el 7.6% inicio terapia empírica con voriconazol. En muy pocos reportes especifican el tiempo empleado de la terapia empírica, pero hasta en 40.2% (n=37) de los pacientes se documentó que realizaron cambio de terapia empírica a una terapia definitiva. De estos, el 43.2% utilizó terapia combinada como terapia definitiva (n=16), 51.3% emplearon monoterapia como terapia definitiva (n=19) y en 2 pacientes en quienes se hizo un cambio de antifúngico no especifican antifúngicos utilizados.

De los pacientes en quienes se utilizó terapia antifúngica combinada, a 93% de los pacientes se les administró alguna formulación de anfotericina B (n=40), en 69.7% se administró voriconazol y de los casos en que se empleó terapia

combinada, se administró anfotericina B con voriconazol en el 65% de los casos (n= 28). En 8 pacientes se administraron equinocandinas (caspofungina) combinadas con otro antifúngico; y en 2 pacientes utilizó posaconazol combinado con otro antifúngico.

Se documentó que en 44.5% de los pacientes (n= 41) el tratamiento final fue con monoterapia, de los cuales el 63.4% fue con voriconazol, y en 43.9% se dejó sólo anfotericina B.

El tiempo de tratamiento total empleado en promedio fue de 75.4 días (5 - 364 días).

| Terapéutica empleada | Tratamiento empírico inicial (n = 65) | Tratamiento definitivo (n = 92) |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Combinada | 25 | 43 |
| Combinada AMB | 23 | 40 |
| Combinada VCZ | 19 | 30 |
| Monoterapia | 67 | 41 |
| Monoterapia AMB | 43 | 18 |
| Monoterapia VCZ | 7 | 28 |
| Monoterapia equinocandinas | 8 | 2 |

Tabla 3. Terapéutica empleada en Fusariosis diseminada en la población estudiada (n=92).

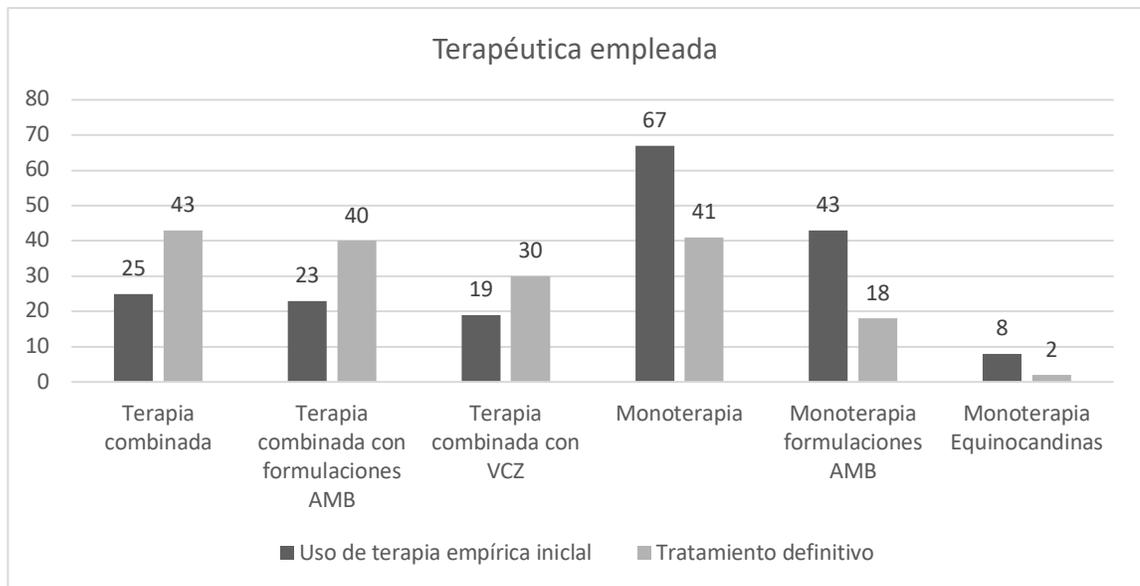


Figura 3. Terapéutica empleada para Fusariosis diseminada en la población estudiada (n=92). Abreviaciones: AMB (anfotericina B), VCZ (voriconazol).

Pronóstico

De los 92 pacientes incluidos en los reportes de caso, 51% de los pacientes se encontraba vivo al final de dicho estudio (n= 47) y 48.9% de los pacientes fallecieron. En algunos artículos no se especifica si la causa de muerte fue secundario a su patología de base, secundario al cuadro de Fusariosis diseminada o por alguna otra comorbilidad. El 10.8% de los pacientes requirió algún tipo de intervención quirúrgica para limitar el cuadro de Fusariosis.

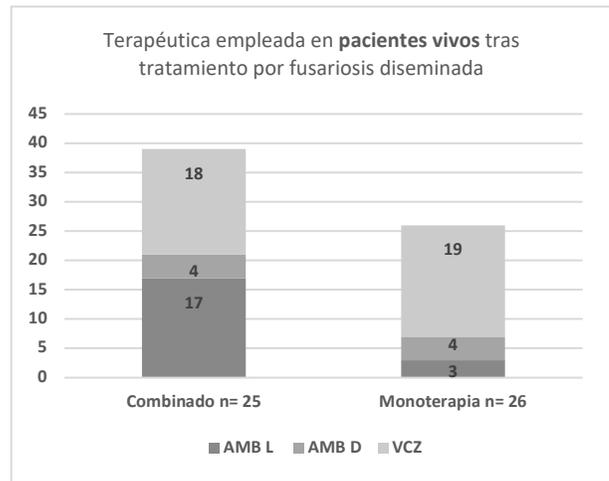
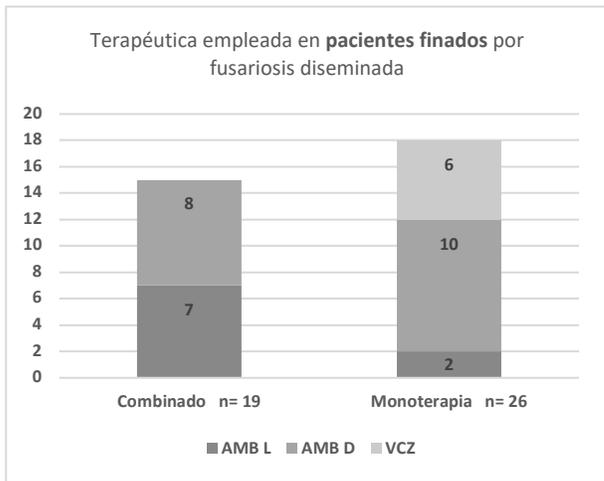


Figura 4. Terapéutica empleada en sobrevivientes y en pacientes fallecidos con Fusariosis diseminada.

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, no se encontró una diferencia en la sobrevida de los pacientes con fusariosis diseminada, independientemente de la terapéutica empleada. De los 45 pacientes que fallecieron, se observó un ligero predominio de pacientes en quienes se empleó monoterapia como terapéutica definitiva, hasta en un 57.7%.

Sin embargo, estudios recientes demuestran que la probabilidad de sobrevida a los 90 días de pacientes con Fusariosis diseminada es de un 53% con el uso de monoterapia con voriconazol, 48% con el uso de formulación lipídica de anfotericina B y un 27% con el uso de anfotericina B deoxicolato.

Hasta un 70.6% de los pacientes en nuestro estudio utilizaron algún tipo de terapia antifúngica empírica. Un 72.8% de la población pediátrica analizada utilizó monoterapia como terapia antifúngica bajo la sospecha de infección fúngica invasiva, de los cuales el 46.7% utilizaron algún tipo de formulación de anfotericina B.

En un 65% de los pacientes que utilizaron terapia antifúngica combinada, se empleó la combinación de formulaciones de Anfotericina B con voriconazol. En las guías globales para el diagnóstico y manejo de infecciones fúngicas se menciona que, en la mayoría de los estudios en pacientes de cualquier edad, el uso de terapia combinada con Anfotericina B y voriconazol es la terapia preferida por centros especializados ante la sospecha de infecciones fúngicas invasivas.

Dentro de los factores de riesgo observados en nuestra población, de los 92 pacientes con condiciones hematológicas, el 71.7% tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, el 67.3% se encontraba recibiendo quimioterapia, entre los cuales se reportó que un 44.5% de éstos estaban en recaída o cursaban con enfermedad refractaria a quimioterapia. Del total de pacientes, el 72.8% cursaban con neutropenia profunda al diagnóstico de la infección fúngica y el 43.4% de éstos cursaba con neutropenia prolongada.

Dentro de los factores de virulencia descritos de especies *Fusarium* se encuentran las micotoxinas, que tienen la capacidad de suprimir al sistema inmune celular y humoral, y a su vez, tiene la capacidad de generar lesión directa a tejidos. También produce proteasas y colagenasas una vez adherido a materiales prostéticos.(29)

Nucci & Anaissie y colaboradores explican la importancia del sistema inmunitario en la patogénesis de las infecciones fúngicas invasivas, ya que el buen funcionamiento del sistema inmune innato (principalmente macrófagos y neutrófilos) interfiere directamente la integridad de los hongos. Se observa que los macrófagos y neutrófilos junto con las citocinas pro-inflmatorias inducidas, generan lesión directa a las hifas fúngicas). De igual manera, existe una fuerte correlación entre el funcionamiento de los linfocitos T y la patogénesis de las especies *Fusarium* en el humano.(30)

Es por estos motivos que en poblaciones de pacientes con condiciones hematológicas, los factores de riesgo mas asociados a cursar con Fusariosis invasiva se encuentran el cursar con neutropenia prolongada y/o profunda, y cualquier tipo de inmunodeficiencia de células T; y a diferencia de una persona sana, cuyas manifestaciones clínicas suelen ser localizadas, en pacientes inmunocomprometidos las manifestaciones suelen ser diseminadas e invasivas (31).

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

En este estudio, a pesar de que no se pudo determinar la no inferioridad del uso de monoterapia versus terapia combinada antifúngica, los datos obtenidos muestran que el uso de terapia antifúngica combinada generó mayor sobrevida en esta población.

Las tasas de respuesta clínica con el uso de monoterapia fueron similares con el uso de terapia antifúngica combinada en este estudio.

En la mayoría de los centros médicos especializados se prefiere el uso de terapia antifúngica combinada con voriconazol junto con Anfotericina B formulación lipídica debido a la alta concentración mínima inhibitoria alcanzada con el voriconazol.

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia del uso de terapia antifúngica combinada contra el uso de monoterapia antifúngica en la población pediátrica con factores de riesgo durante infección diseminada por *Fusarium spp.*

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Dabas Y, Bakhshi S, Xess I. Fatal Cases of Bloodstream Infection by *Fusarium solani* and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2016 Apr;181(3–4):291–6.
2. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents With Hematologic and Malignant Diseases: A 10-year Analysis in a Single Institute in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1282–5.
3. Garnica M, Oliveira da Cunha M, Portugal R, Maiolino A, Colombo AL, Nucci M. Risk Factors for Invasive Fusariosis in Patients With Acute Myeloid Leukemia and in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):875–80.
4. Atalla A, Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Risk factors for invasive mold diseases in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015 Feb;17(1):7–13.
5. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):191–8.
6. Hol JA, Wolfs TFW, Bierings MB, Lindemans CA, Versluys ABJ, Wildt de A, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):95–101.
7. 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 Jun;20(6):580–5.
8. Horn DL, Freifeld AG, Schuster MG, Azie NE, Franks B, Kauffman CA. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance[®] registry. *Mycoses*. 2014 Nov;57(11):652–8.
9. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical

aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev*. 1994 Oct 1;7(4):479.

10. Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V, Moghrabi A. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Nov;61(5):857–64.
11. Al-Hatmi AMS, Meis JF, de Hoog GS. *Fusarium*: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. Heitman J, editor. *PLOS Pathog*. 2016 Apr 7;12(4):e1005464.
12. José P, Alvarez-Lerma F, Maseda E, Olaechea P, Pemán J, Soriano C, et al. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges. *J Chemother*. 2019 Feb 17;31(2):64–73.
13. Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):326–32.
14. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20:27–46.
15. Perfect JR, Cornely OA, Heep M, Ostrosky-Zeichner L, Mullane KM, Maher R, et al. Isavuconazole treatment for rare fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: Challenges and lessons of the VITAL trial. *Mycoses*. 2018 Jul;61(7):420–9.
16. 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 Jun;20(6):580–5.
17. Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, et al. Disseminated Fusariosis in Immunocompromised Children—Analysis of Recent Cases Identified in the Global Fungiscope Registry. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):230–1.
18. McCarthy M, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh T. Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. *J Fungi*. 2018 Jun 18;4(2):73.
19. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu A-L, et al. International Retrospective Analysis of 73 Cases of Invasive Fusariosis Treated with Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4446–50.
20. Rodriguez CA, Luján-Zilbermann J, Woodard P, Andreansky M, Adderson EE. Successful treatment of disseminated fusariosis. *Bone Marrow*

Transplant. 2003 Mar 1;31(5):411–2.

21. Dignani M, Anaissie E, Hester J, O'Brien S, Vartivarian S, Rex J, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia*. 1997 Oct 1;11(10):1621–30.
22. Spielberger RT, Falleroni MJ, Coene AJ, Larson RA. Concomitant Amphotericin B Therapy, Granulocyte Transfusions, and GM-CSF Administration for Disseminated Infection with *Fusarium* in a Granulocytopenic Patient. *Clin Infect Dis*. 1993 Apr 1;16(4):528–30.
23. Arnoni MV, Paula CR, Auler ME, Simões CCN, Nakano S, Szeszs MW, et al. Infections Caused by *Fusarium* Species in Pediatric Cancer Patients and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2018 Dec;183(6):941–9.
24. Schwartz KL, Sheffield H, Richardson SE, Sung L, Morris SK. Invasive Fusariosis: A Single Pediatric Center 15-Year Experience. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015 Jun 1;4(2):163–70.
25. Lee H, Cho S, Lee D, Park C, Chun H, Park Y. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non- *Aspergillus* mould infections in patients with haematologic diseases: A single-centre 7-year cohort study. *Mycoses*. 2020 Mar;63(3):257–64.
26. Fernández-Cruz A, Semiglia MA, Guinea J, Martínez-Jiménez M del C, Escribano P, Kwon M, et al. A retrospective cohort of invasive fusariosis in the era of antimould prophylaxis. *Med Mycol*. 2020 Apr 1;58(3):300–9.
27. Ariffin H, Ariffin W, Mohamed M, Arasu A, Peng LH. Management of systemic *Fusarium* infection in children with leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Dec;33(6):598–9.
28. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):695–704.
29. Das K, Bhattacharyya A, Chandy M, Roy MK, Goel G, Hmar L, et al. Infection Control Challenges of Infrequent and Rare Fungal Pathogens: Lessons from Disseminated *Fusarium* and *Kodamaea ohmeri* Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Jul;36(7):866–8.
30. Nucci F, Nouér S, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 23;36(05):706–14.
31. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

Database. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091–100.

CAPITULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Myriam Patricia Riojas Hernández

Candidato para el Grado de Subespecialista en Infectología Pediátrica

TESIS “USO DE TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA VERSUS MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE FUSARIOSIS DISEMINADA O INVASIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATOLÓGICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA”.

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía:

Datos personales: Nací en Monclova, Coahuila el 07 de junio de 1990, hija de Miriam Hernández Martínez y Luis Humberto Riojas Guerrero.

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2016, posteriormente egresada de la Universidad de Monterrey, grado obtenido Pediatría en (2017-2019).

Actualmente culminando subespecialidad en Infectología pediátrica en Hospital Universitario de la en Universidad Autónoma de Nuevo León (2019-2021)